

# ***Aproximació sintètica a alcaloides azafenalènics***

**Màster en Experimentació Química**  
Treball de Recerca



**Sílvia Alujas Burgos**

Directors:  
Dr. Pau Bayón Rueda  
Dra. Marta Figueredo Galimany

Departament de Química  
Facultat de Ciències  
Setembre 2012







Memòria presentada per aspirar al títol de  
Màster en Experimentació en Química

**Sílvia Alujas Burgos**

Vist i plau

Dr. Pau Bayón Rueda

Dra. Marta Figueredo Galimany

Bellaterra, 4 de Setembre de 2012



Els meus agraïments van dirigits, primerament, al Dr. Josep Font per haver-me donat la oportunitat de formar part d'aquest grup d'investigació. Al Dr. Pau Bayón i a la Dra. Marta Figueredo per haver sigut els meus tutors durant aquest any, per seguir dia a dia el meu progrés en la síntesi i per haver-me donat suport quan les reaccions no funcionaven.

També vull agrair als Drs. Fèlix Busqué i Ramón Alibés per formar part d'aquest grup i aportar el seu granet de sorra.

M'agradaria agrair, també, a tots els membres del Grup Font, els del 453, 457 i 406 per donar-me suport en tot moment, explicar-me qualsevol cosa quan ho he necessitat i per tots els moments divertits que hem passat. Especialment, vull agrair a l'Adrià, que ha estat al meu costat, m'ha escoltat i m'ha animat sempre que ho he necessitat.

Els meus agraïments van dirigits, també, al personal del *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* i al personal del *Servei d'Anàlisi Química* pel seu ajut.

Per acabar, vull agrair a la meva família el suport que m'han donat per a poder realitzar aquest màster i a les meves amigues per estar al meu costat en cada moment.

Moltes gràcies.





# ÍNDEX

Abreviatures.....	V
Índex de fórmules .....	VII
Resum .....	IX
<b>1. INTRODUCCIÓ</b> .....	3
1.1. Introducció general .....	3
1.2. Estructures .....	5
1.3. Precedents sintètics .....	6
<b>2. OBJECTIUS I ANÀLISI RETROSINTÈTICA</b> .....	13
<b>3. RESULTATS I DISCUSSIÓ</b> .....	17
3.1. <i>N</i> -Alquilació enantioselectiva de la glutarimida, <b>59</b> , amb monòxid de butadiè, ( $\pm$ )- <b>58</b> .....	17
3.1.1. Precedents .....	17
3.1.2. Síntesi del lligand (-)- <b>64</b> .....	18
3.1.3. Reacció d' <i>N</i> -alquilació de la glutarimida, <b>59</b> , amb monòxid de butadiè, ( $\pm$ )- <b>58</b> .....	19
3.2. Protecció del grup hidroxil de <b>69</b> .....	20
3.3. Reducció de la imida <b>75</b> .....	20
3.4. Reacció d'al·lilació de l'aminal <b>76</b> .....	21
3.4.1. Precedents .....	21
3.4.2. Obtenció del lactam <b>54</b> .....	23
3.5. Primera reacció de metàtesi de tancament d'anell.....	24

3.5.1. Precedents .....	24
3.4.2. Síntesi del bicicle <b>52</b> .....	25
3.6. Desprotecció del grup hidroxil de <b>52</b> .....	25
3.6.1. Precedents .....	25
3.6.2. Obtenció del lactam desprotegit <b>81</b> .....	26
3.6.3. Anàlisi de <b>81</b> per difracció de Raigs X .....	26
3.7. Oxidació de Dess-Martin i olefinació de Wittig .....	27
3.7.1- Oxidació de Dess-Martin de <b>81</b> .....	27
3.7.2. Reacció de Wittig .....	28
3.8. Reducció del lactam <b>85</b> i segona al·lilació .....	29
3.8.1. Estudi de la reducció del lactam <b>85</b> .....	29
3.8.2. Segona al·lilació .....	32
3.9. Segona reacció de metàtesi de tancament d'anell .....	34
3.9.1. Precedents .....	34
3.9.2. Obtenció del compost tricíclic <b>92</b> .....	35
<b>4. CONCLUSIONS</b> .....	39
<b>5. PART EXPERIMENTAL</b> .....	43
5.1. Observacions generals .....	43
5.1.1. Espectroscòpia .....	43
5.1.2. Cromatografia .....	43
5.1.3. Activitat òptica .....	44
5.2. Obtenció del lligand de Trost (-)- <b>64</b> .....	45
5.2.1. Obtenció de l'àcid 2-difenilfosfino-1-naftoic, <b>73</b> .....	45

5.2.2. Obtenció de (-)-(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-diamino-1 <i>N</i> ,2 <i>N</i> -bis(2'-difenilfosfino-1'-naftoil)ciclohexà, (-)- <b>64</b> .....	45
5.3. <i>N</i> -Alquilació de la glutarimida, <b>59</b> , amb monòxid de butadiè, (±)- <b>58</b> .....	46
5.3.1. Obtenció d'1-[(1 <i>S</i> )-1-(hidroximetil)-2-propenil]-2,6-piperidindiona, <b>69</b> .....	46
5.4. Protecció del grup hidroxil de <b>69</b> .....	47
5.4.1. Obtenció d'1-[(1 <i>S</i> )-1-[( <i>tert</i> -butildifenilsililoxi)metil]-2-propenil]-2,6-piperidindiona, <b>75</b> .....	47
5.5. Reducció de la imida .....	48
5.5.1. Obtenció d'1-[(1 <i>S</i> )-1-[( <i>tert</i> -butildifenilsililoxi)metil]-2-propenil]-6-hidrox-2-piperidinona, <b>76</b> .....	48
5.6. Reacció d'al·lilació .....	49
5.6.1. Obtenció d'1-[(1 <i>S</i> )-1-[( <i>tert</i> -butildifenilsililoxi)metil]-2-propenil]-6-(2-metil-2propenil)-2-piperidinona, <b>54</b> .....	49
5.7. Primera reacció de metàtesi de tancament d'anell.....	50
5.7.1. Obtenció de (6 <i>S</i> )-6-[( <i>tert</i> -butildifenilsililoxi)metil]-8-metil-1,2,3,6,9,9a- hexahidro-4 <i>H</i> -4-quinolizinona, <b>52</b> .....	50
5.8. Desprotecció del grup hidroxil .....	51
5.8.1. Obtenció de (6 <i>S</i> )-6-(hidroximetil)-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexahidro-4 <i>H</i> -4-quinolizinona, <b>81</b> .....	51
5.9. Oxidació de Dess-Martin i reacció de Wittig .....	52
5.9.1. Obtenció de (6 <i>R</i> ,9a <i>S</i> )-8-metil-6-[1-propenil]-1,2,3,6,9,9a-hexahidro-4 <i>H</i> -4-quinolizinona, <b>85</b> .....	52
5.10. Reducció del lactam <b>85</b> i segona al·lilació.....	54
5.10.1. Obtenció de (4 <i>R/S</i> ,6 <i>R</i> ,9a <i>S</i> )-4-al·lil-8-metil-6-[1-propenil]-1,3,4,6,9,9a-hexahidro-2 <i>H</i> -quinolizina, <b>87</b> .....	54

5.11. Segona reacció de metàtesi de tancament d'anell.....	55
5.11.1. Obtenció de (3a <i>S</i> ,6a <i>R</i> ,9a <i>R/S</i> )-5-metil-1,2,3,3a,4,6a,9,9a- octahidropirido[2,1,6- <i>de</i> ]quinolizina, <b>92</b> .....	55

## ANNEX

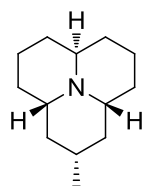
Bibliografia .....	i
Apèndix d'espectres.....	iii

**ABREVIATURES**

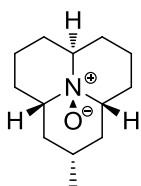
CHPLC	Chiral High Performance Liquid Chromatography
$^{13}\text{C}$ -RMN	Ressonància magnètica nuclear de carboni
DIBAL-H	Hidrur de diisobutilalumini
DMAP	Dimetilaminopiridina
e.e.	Excés enantiomèric
$^1\text{H}$ -RMN	Ressonància magnètica nuclear de protó
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
IR	Infraroig
<i>m</i> -CPBA	Àcid <i>meta</i> -cloroperbenzoic
Mst	Mesitil
NOE	Nuclear Overhauser Effect
RCM	Ring Closing Metathesis
Red-Al	Hidrur de bis(2-metoxietoxi)alumini i sodi
t.a.	Temperatura ambient
TBDMS	<i>tert</i> -Butildimetilsilil
TBDPS	<i>tert</i> -Butildifenilsilil
THF	Tetrahidrofur
TMSOTf	Trifluorometansulfonat de trimetilsilil



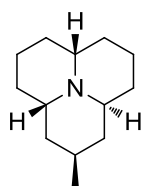
# ÍNDIX DE FÓRMULES



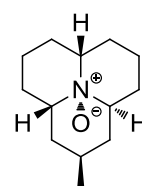
Precocinelina, 1



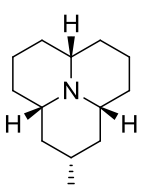
Coccinelina, 2



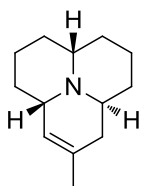
Hippodamina, 3



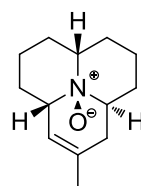
Convergina, 4



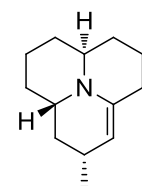
Mirrhina, 5



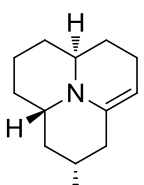
Hippocasina, 6



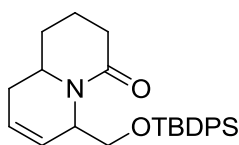
N-òxid  
d'Hippocasina, 7



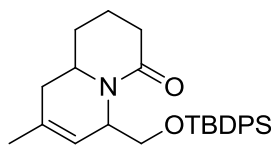
Propileina, 8



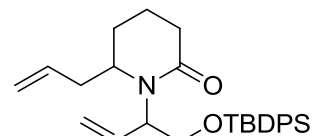
Isopropileina, 9



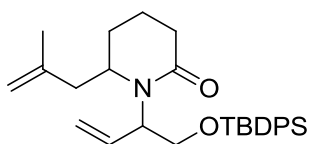
51



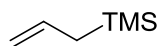
52



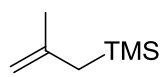
53



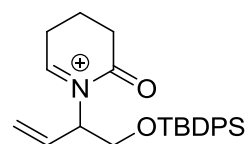
54



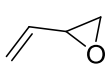
55



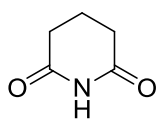
56



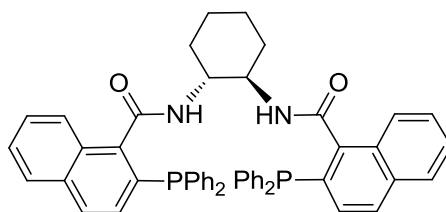
57



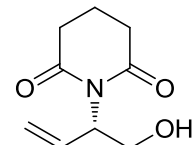
58



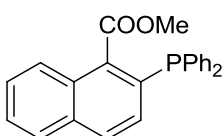
59



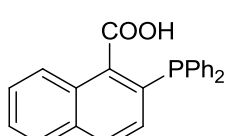
(-)-64



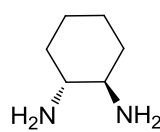
69



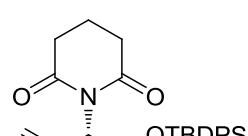
72



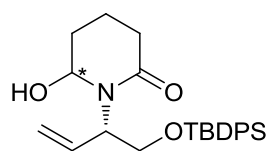
73



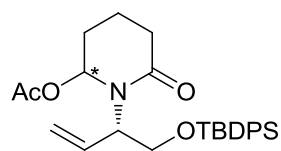
74



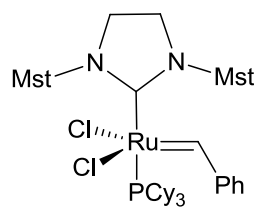
75



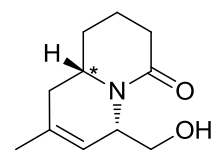
76



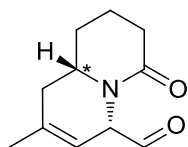
77



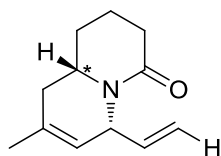
80



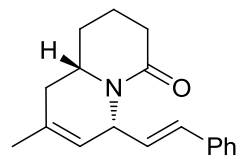
81



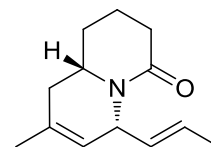
82



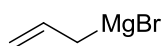
83



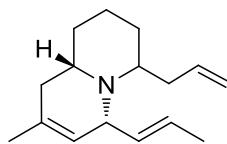
84



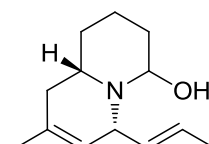
85



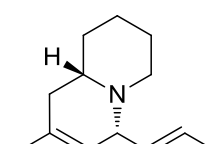
86



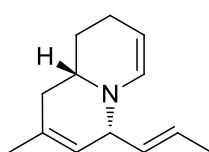
87



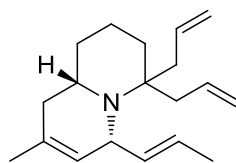
88



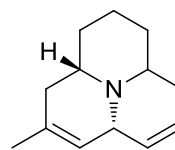
89



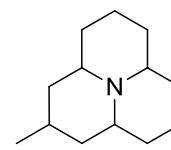
90



91



92



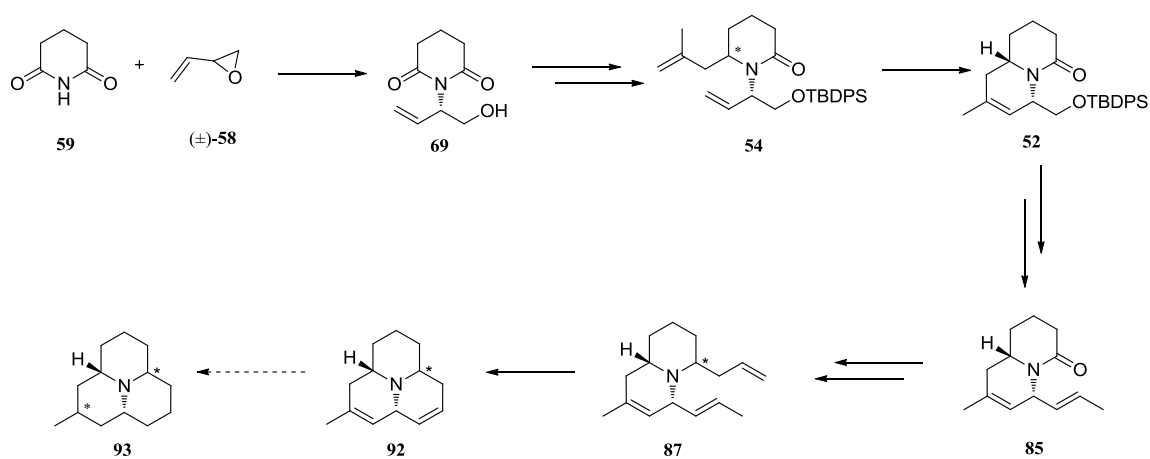
93



**RESUM**

L'interès per a la síntesi d'alcaloides amb estructura bàsica de perhidro-9b-azafenalè ha augmentat durant els darrers anys, ja que aquesta família d'alcaloides presents en els coccinèl·lids, poden ser emprats com a mètode biològic de control de plagues.

En aquest treball s'ha iniciat l'estudi d'una nova aproximació sintètica als alcaloides amb aquest esquelet. La ruta proposada té com a punt de partida l'*N*-alquilació enantioselectiva de la glutarimida, **59**, per obtenir l'alcohol **69**, en base a treballs realitzats amb anterioritat en el nostre grup de recerca. Posteriorment s'ha realitzat una al·lilació d'un catió acilimini, seguit d'una reacció de metàtesi de tancament d'anell per obtenir el bicicle **52**. La desprotecció de **52** seguit d'una oxidació a aldehid i una olefinació de Wittig ha portat al lactam **85** i, a partir d'aquest, s'ha realitzat una segona al·lilació, per tal d'obtenir el triè **87**. Seguidament, s'ha realitzat una segona reacció de metàtesi intramolecular per formar el tercer anell de sis membres, obtenint-se el compost tricíclic **92** (Esquema I).



**Esquema I:** Resum de la ruta proposada pels alcaloides azafenalènics.



# ***1. Introducció***

---



## 1. INTRODUCCIÓ

### 1.1. Introducció general

Els insectes comunament anomenats marietes pertanyen a la família dels coccinèl·lids (*Coccinellidae*), la qual està formada per unes 5.000 espècies arreu del món. Dins d'aquesta família podem trobar espècies herbívores i d'altres que s'alimenten de fongs, però la majoria són carnívores i s'alimenten sobretot de pugons i àcars, els quals són insectes molt nocius per a l'agricultura. Degut a això, algunes espècies de coccinèl·lids han sigut molt importants per al control de plagues agrícoles.

Els mètodes biològics de control de plagues es coneixen des d'abans de Crist pels pagesos xinesos, els quals utilitzaven una espècie de formigues per al control d'erugues perjudicials per als cítrics.<sup>1</sup> Un dels mètodes biològics de control de plagues agrícoles més coneguts es va produir l'any 1888, quan Albert Koebele va importar unes 40 espècies de coccinèl·lids des d'Austràlia fins a Califòrnia, per tal de combatre una plaga de l'insecte *Icerya purchasi*, que atacava les plantacions de cítrics.<sup>2</sup> A la Figura 1 es mostra l'espècie *Eriopis connexa* alimentant-se de pugons.<sup>3</sup> De les 40 espècies enviades per Koebele, només quatre es van adaptar i, d'aquestes quatre, només la vedàlia (*Rodalia cardinalis*) va esdevenir útil pel control de la plaga. A finals del 1889 es va aconseguir controlar totalment la plaga d'*Icerya purchasi*.



**Figura 1:** Imatge de la *Eriopis connexa* alimentant-se de pugons.<sup>3</sup>

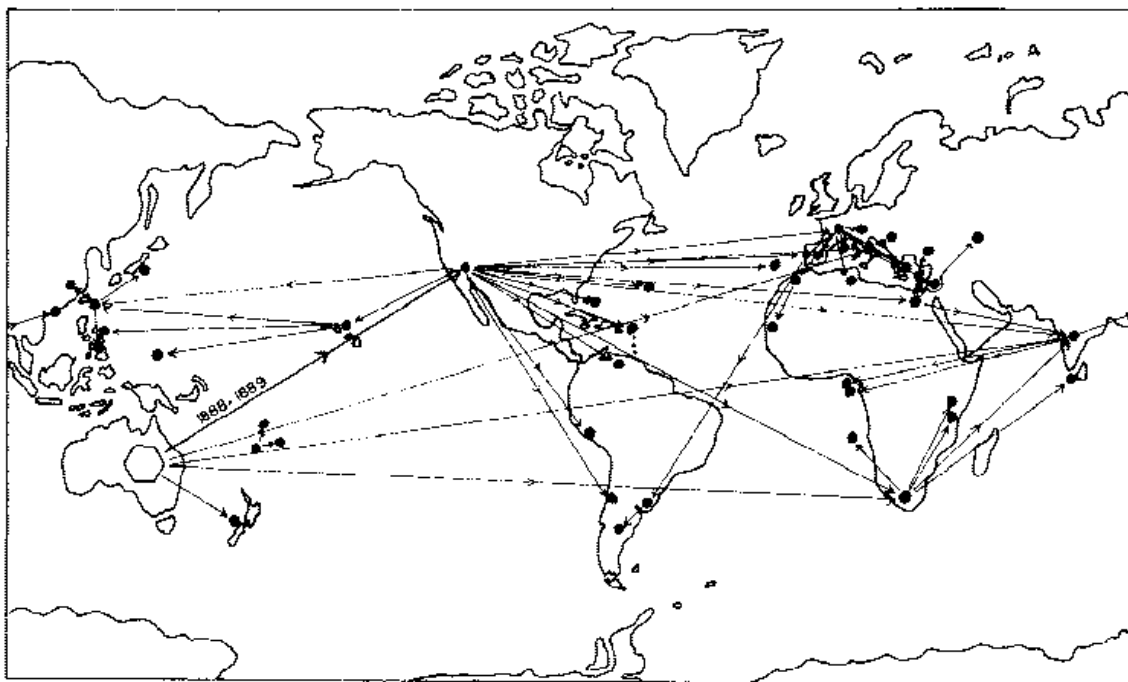
---

<sup>1</sup>Badii, M. H.; Abreu, J. L. *International Journal of Good Conscience* **2006**, *1*, 82-89.

<sup>2</sup><http://www.biocontrol.entomology.cornell.edu/predators/Rodolia.html> (Consultat: Juny 2012)

<sup>3</sup><http://www.coccinellidae.cl/paginasWebChile/PaginasOriginal/controlbiologico.php> (Consultat: Juny 2012)

Gràcies a la vedàlia, la indústria de cítrics a Califòrnia es va salvar i, degut a això, aquest mètode biològic de control de plagues es va exportar a moltes altres parts del món, sovint amb resultats igualment exitosos, ja que aquestes espècies tenien una gran capacitat d'adaptació al terreny i al clima.<sup>4</sup>



**Figura 2:** Colonització mundial de *Rodolia Cardinalis* des del 1889 fins al 1968.<sup>4</sup>

Durant alguns anys hi va haver una davallada dels mètodes biològics degut al descobriment i difusió de l'ús d'agroquímics sintètics. Però els problemes associats a la contaminació ambiental, a la destrucció d'altres espècies animals, als residus dels agroquímics en totes les cadenes tròfiques i a la resistència de les plagues als plaguicides sintètics orgànics van provocar el retorn a la pràctica del control biològic.<sup>1</sup>

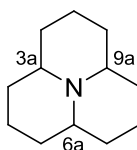
Moltes de les espècies de coccinèl·lids tenen una coloració vistosa, fet que, quan aquestes formen agregacions, els hi serveix com a mètode de protecció davant els seus depredadors. D'altra banda, el mecanisme més estudiat i més conegut a fons que empren les marietes per a la seva protecció és l'anomenat "sagnat reflex", que implica que els insectes atacats emeten un fluid taronja, que conté una barreja d'alcaloides, per dissuadir els depredadors.<sup>5</sup> L'amargor i la toxicitat d'aquest fluid, juntament amb l'olor i el color de les marietes s'associa a la presència de determinats alcaloides.

<sup>4</sup> Caltagirone, L. E.; Douth, R. L. *Annu. Rev. Entomol.* **1989**, 34, 1-16.

<sup>5</sup> Article de revisió: King, A. G.; Meinwald, J. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1105-1122.

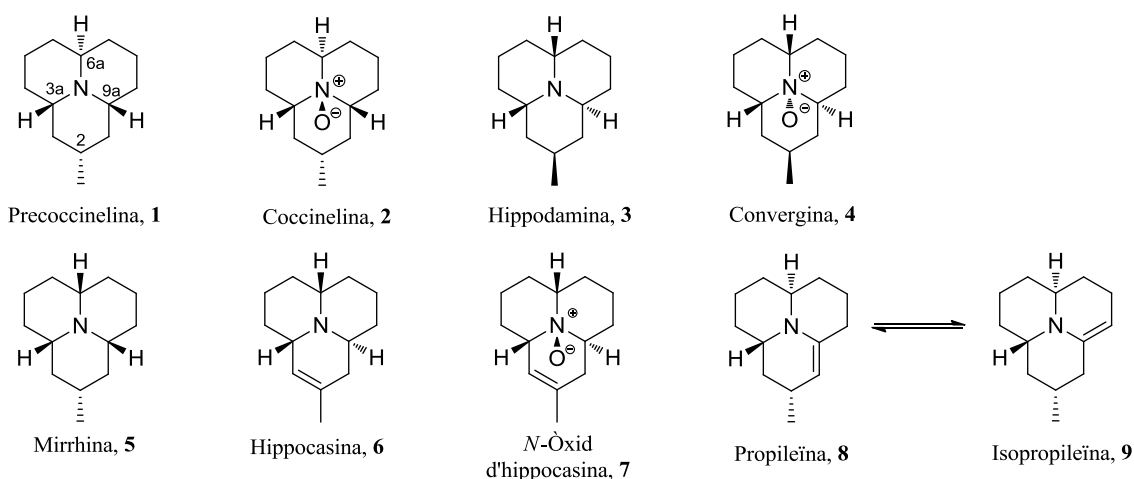
## 1.2. Estructures

Entre els alcaloides aïllats de diferents espècies de marietes es poden trobar varies famílies estructurals: azafenalens, 9-azabiclo[3.3.1]nonans, pirrolidines, piperidines i azamacròlids, d'entre altres. De tots aquests alcaloides, pels que més interès s'ha mostrat són els que presenten un esquelet de perhidro-9b-azafenalè (Figura 3). Aquests són una classe d'amines tricícliques, que també es poden trobar en la seva forma *N*-oxidada i que no s'han aïllat de cap altra font natural.



**Figura 3:** Alcaloide tipus perhidro-9b-azafenalè.

Fins al dia d'avui, s'han aïllat nou alcaloides azafenalènics. A la Figura 4 es mostren les seves estructures. Tal com es pot observar en aquesta figura, la precocinelina, la coccinelina i la mirrinha són aquirals, ja que presenten un pla intern de simetria. La resta d'alcaloides aïllats són quirals. En el cas de la hippocasina, el seu *N*-òxid i la propileïna la simetria desapareix degut a la presència d'un doble enllaç endocíclic. En la parella hippodamina/convergina la simetria de reflexió es trenca degut a la posició relativa *trans* dels protons en les posicions 3a i 9a.



**Figura 4:** Alcaloides naturals amb estructura bàsica de perhidro-9b-azafenalè.

El primer aïllament es va dur a terme per Trusch i col·laboradors l'any 1971, els quals van aconseguir aïllar la coccinelina, **2**, i la precoccinelina, **1**, a partir de l'espècie *Coccinella Septempunctata*.<sup>6</sup> Es va elucidar que la coccinelina és la forma *N*-oxidada de la precoccinelina. L'estructura d'aquests alcaloides va ser establerta mitjançant un anàlisi de difracció de raigs X.<sup>7</sup> L'any 1972, el mateix grup de recerca va aconseguir aïllar la segona parella d'alcaloides azafenàlenics, hippodamina, **3**, i convergina, **4**, a partir de l'espècie *Hippodamia convergens*.<sup>8</sup> Inicialment, es va creure que es tractava de racemats degut a que presentaven una rotació òptica gairebé nul·la, però més endavant, es va poder determinar, mitjançant anàlisis per raigs X de l'hidroclorur de convergina, que es tractava de productes enantiopurs i que la configuració absoluta era la mostrada a la Figura 4 (2*S*, 3*aS*, 6*aR*, 9*aS*), si bé el valor de la rotació específica és molt baix i amb una forta dependència del dissolvent.<sup>9</sup> Més tard, també Trusch i col·laboradors varen aïllar la mirrinha, **5**, a partir de l'espècie *Myrrha octodecimguttata*,<sup>10</sup> mentre que Ayer i col·laboradors varen aïllar la hipocasina, **6**, i el seu *N*-òxid, **7**, a partir de l'espècie *Hippodamia caseyi*.<sup>11</sup> Les estructures d'aquests alcaloides també van ser establertes a partir d'experiments de difracció de raigs X. Finalment, es va aïllar a partir de *Propylaea quatuordecimpunctata* la propileïna, **8**, i la isopropileïna, **9**, que consisteix en una barreja isomèrica de dues enamines.<sup>12</sup> Donat que s'interconverteixen en les condicions del seu aïllament, no es coneix ni la proporció d'aquests alcaloides en els insectes ni la seva configuració absoluta.<sup>13</sup>

### 1.3. Precedents sintètics

L'any 1976, Ayer i col·laboradors van aconseguir sintetitzar la mirrinha, **5**, la (±)-hippodamina, **3**, i la (±)-convergina, **4**, tal com es pot observar a l'Esquema 1.<sup>14</sup> Aquesta síntesi es va dur a terme a partir de 2,4,6-colidina, **10**. Passant per l'intermedi comú **12**

---

<sup>6</sup> Tursch, B.; Daloze, D.; Dupont, M.; Pasteels, J. M.; Tricot, M. C. *Experientia* **1971**, 27, 1380-1381.

<sup>7</sup> Karlsson, R.; Losman, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 626-627.

<sup>8</sup> Tursch, B.; Daloze, D.; Pasteels, J. M.; Cravador, A.; Braekman, J. C.; Hootele, C.; Zimmermann, D. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1972**, 81, 649-650.

<sup>9</sup> Tursch, B.; Daloze, D.; Braekman, J. C.; Hootele, C.; Cravador, A.; Losman, D.; Karlsson, R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 409-412.

<sup>10</sup> a) Pasteels, J. M.; Deroe, C.; Tursch, B.; Braekman, J. C.; Daloze, D.; Hootele, C. *J. Insect Physiol.* **1973**, 19, 1771-1784. b) Tursch, B.; Daloze, D.; Braekman, J. C.; Hootele, C.; Pasteels, J. M. *Tetrahedron* **1975**, 31, 1541-1543.

<sup>11</sup> Ayer, W.A.; Bennet, M. J.; Browne, L. M.; Purdham, J. T. *Can. J. Chem.* **1976**, 54, 1807-1813.

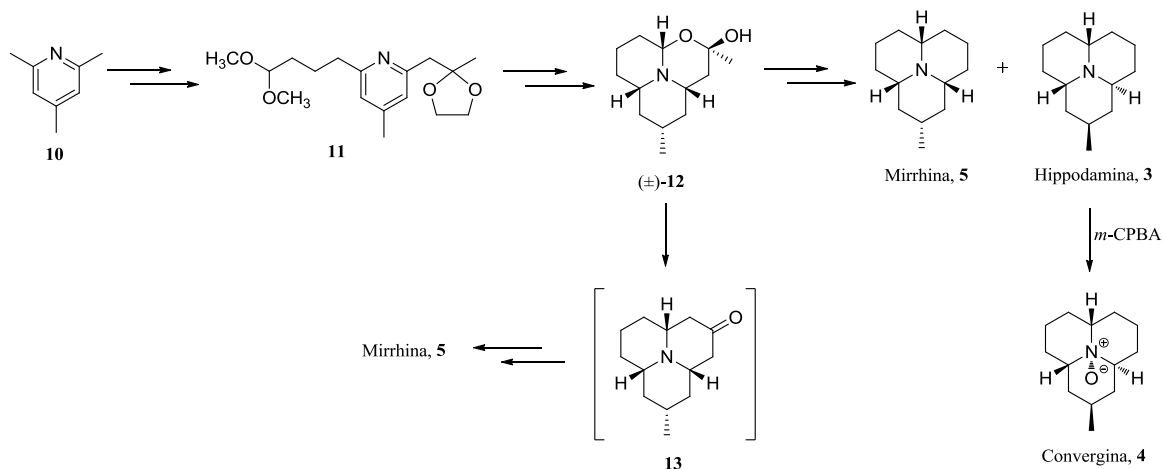
<sup>12</sup> Tursch, B.; Daloze, D.; Hootele, C. *Chimia* **1972**, 26, 74-75.

<sup>13</sup> Mueller, R.H.; Thompson, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1097-1100.

<sup>14</sup> Ayer, W.A.; Dawe, R.; Eisner, R.A.; Furuichi, K. *Can. J. Chem.* **1976**, 54, 473-481.

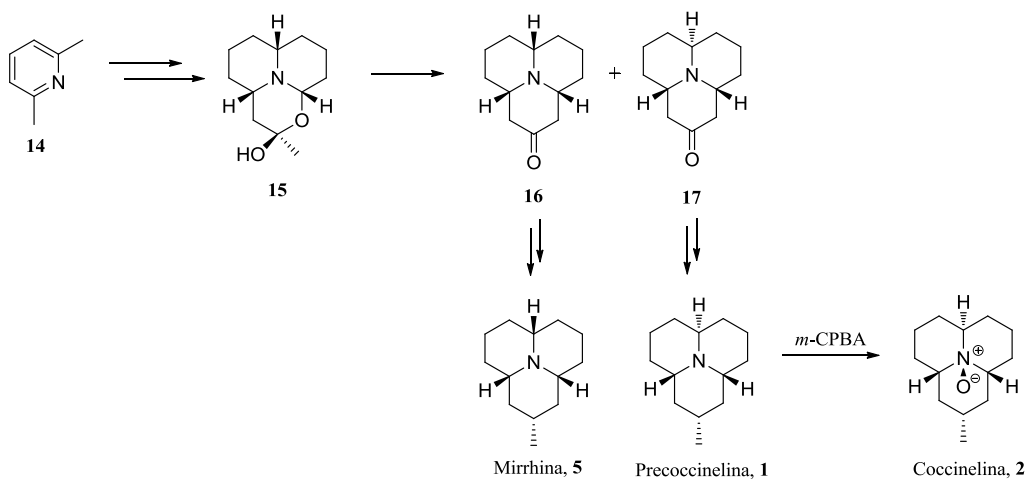


es van obtenir la mirrinha, **5**, i la hippodamina, **3**, la qual per oxidació amb *m*-CPBA s'obté el corresponent *N*-òxid, la convergina, **4**.



**Esquema 1:** Síntesi de la hippodamina, **3**, convergina, **4** i mirrinha, **5**, d'Ayer *et.al.*<sup>14</sup>

El mateix any, Ayer i Furuichi van aconseguir una nova síntesi de la mirrinha, **5**, i la primera de la precocinelina, **1**, utilitzant la mateixa estratègia que en el cas anterior, però, en aquest cas, a partir de 2,6-lutidina, **14** (Esquema 2).<sup>15</sup>

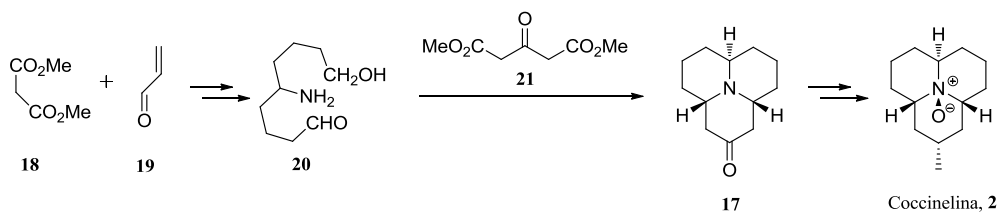


**Esquema 2:** Síntesi de la precocinelina, **1** i mirrinha, **5** d'Ayer i Furuichi.<sup>15</sup>

Tres anys més tard, Stevens i Lee van sintetitzar la precocinelina, **1** i la coccinelina, **2**, a partir de la mateixa cetona **17** (sintetitzada a partir del malonat de dimetil, **18**, i l'acroleïna, **19**) mitjançant una via alternativa que consisteix en una olefinació de Wittig seguit d'una hidrogenació (Esquema 3).<sup>16</sup>

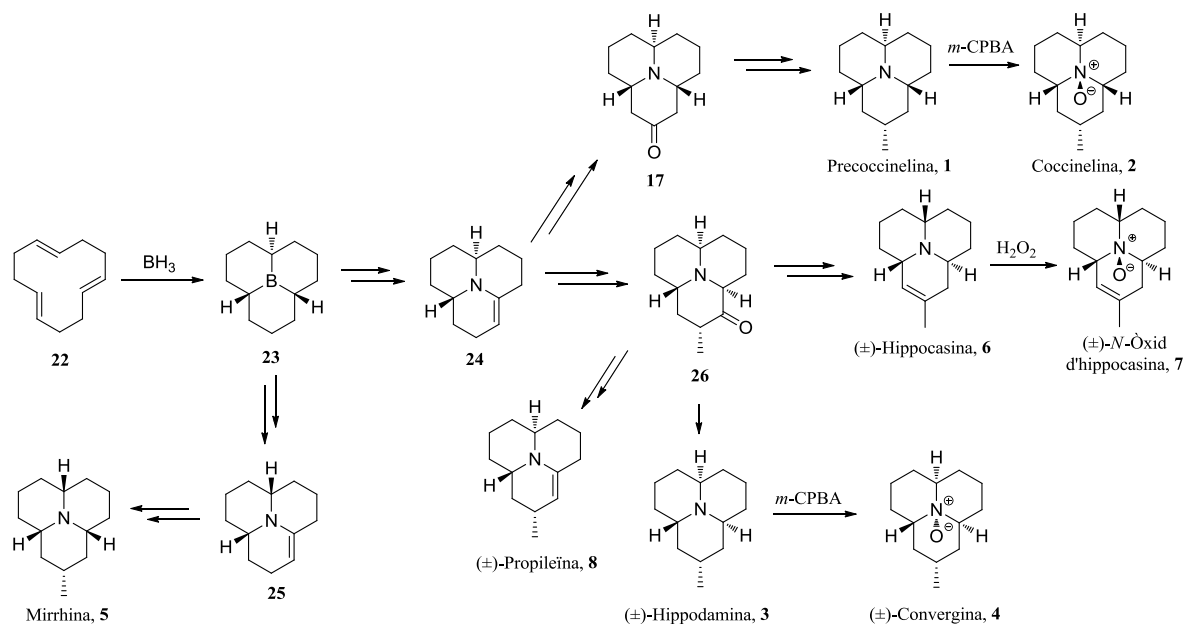
<sup>15</sup> Ayer, W. A.; Furuichi, K. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 1494-1495.

<sup>16</sup> Stevens, R. V.; Lee, A. W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7032-7035.



**Esquema 3:** Síntesi de coccinelina, **2**, de Stevens i Lee.<sup>16</sup>

Mueller i col·laboradors, entre els anys 1979 i 1984, van descriure la síntesi de tots els alcaloides azafenalènics coneguts emprant una metodologia regio- i diastereoselectiva de manera eficient.<sup>17</sup> El compost de partida d'aquestes síntesis va ser el perhidroborafenalè, **23**, sintetitzat per hidroboració d'1,5,9-ciclododecatriè, **22**. El plantejament sintètic per a tots els alcaloides es pot observar a l'Esquema 4.

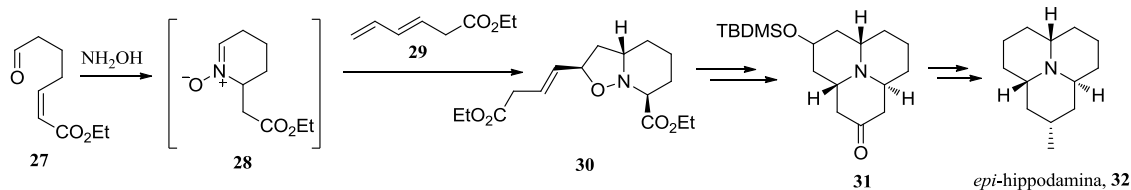


**Esquema 4:** Síntesis dels alcaloides azafenalènics de Mueller *et al.*<sup>17</sup>

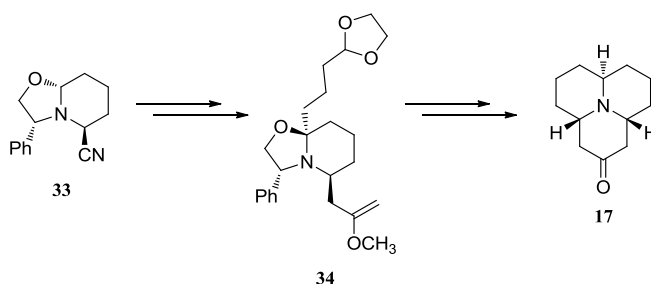
Més tard, Adams i col·laboradors, seguint la síntesi de la ( $\pm$ )-hippodamina, **3**, van obtenir la ( $\pm$ )-*epi*-hippodamina, **32**, el qual és un alcaloide azafenalènic no natural (Esquema 5).<sup>18</sup> A la seva estratègia, l'esquelet hidrocarbonat s'aconseguia mitjançant una cicloadició 1,3-dipolar de la nitrona cíclica **28** a l'olefina **29**.

<sup>17</sup>a) Mueller, R.H.; Thompson, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1991-1994. b) Mueller, R.H.; Thompson, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1093-1096. c) Mueller, R.H.; Thompson, M. E.; DiPardo, R. M. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2271-2231.

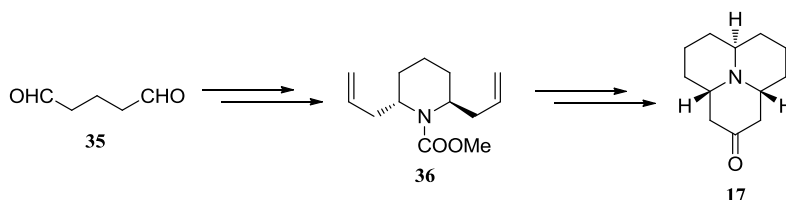
<sup>18</sup> Adams, D. R.; Carruthers, W.; Crowley, P. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1261-1263.

Esquema 5: Síntesi de l'epi-hippodamina, **32**, d'Adams *et al.*<sup>18</sup>

L'any 1994, Yue i col·laboradors van descriure una nova síntesi de la cetona **17**, precursora de l'alcaloide aquiral precoccinelina, **1**, a partir d'una alquilació diastereoselectiva del precursor quiral **33** (Esquema 6).<sup>19</sup>

Esquema 6: Síntesi de la cetona **17** de Yue *et al.*<sup>19</sup>

Una nova síntesi de la cetona **17** va ser descrita l'any 2002 per Takahata i col·laboradors. L'intermedi clau **36** es va preparar a partir del dialdehid **35** (Esquema 7).<sup>20</sup>

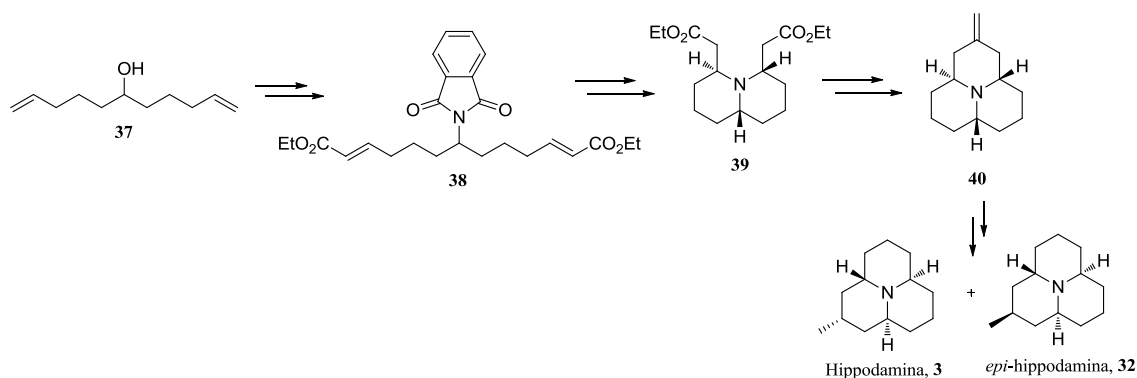
Esquema 7: Síntesi de la cetona **17** de Takahata *et al.*<sup>20</sup>

Més recentment, Stockman i col·laboradors van desenvolupar una síntesi diastereoselectiva dels alcaloides ( $\pm$ )-hippodamina, **3**, i el seu isòmer no natural, la ( $\pm$ )-epi-hippodamina, **32**, tal com es mostra a l'Esquema 8.<sup>21</sup> La seva estratègia es va basar en la preparació de successius intermedis molt simètrics.

<sup>19</sup> Yue, C.; Nicolay, J. F.; Royer, J.; Husson, H. P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3139-3148.

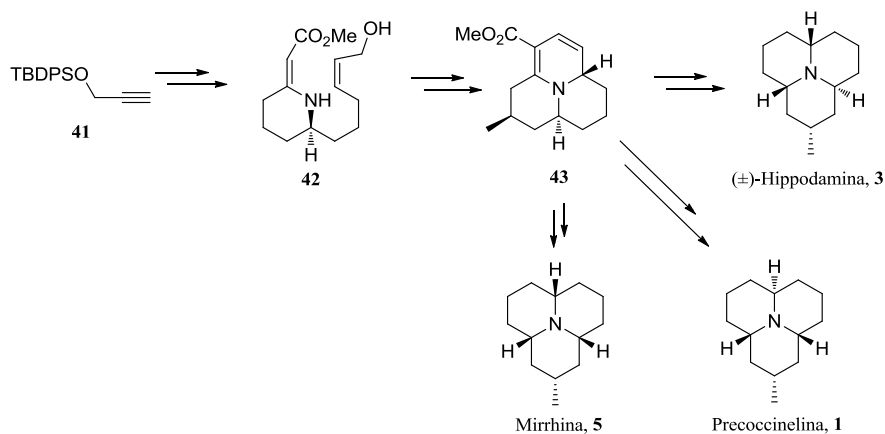
<sup>20</sup> Takahata, H.; Ouchi, H.; Ichinose, M.; Nemoto, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3459-3462.

<sup>21</sup> Rejzek, M.; Stockman, R. A.; Hughes, D. L. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 73-83.



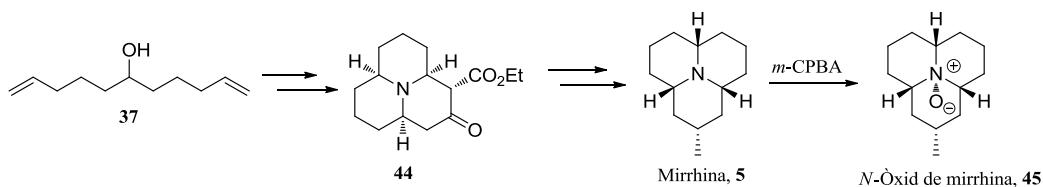
Esquema 8: Síntesi de Stockman *et.al.*<sup>21</sup>

Posteriorment, Hsung i col·laboradors van descriure la síntesi de cinc alcaloides azafenalènics a través d'una aproximació estereodivergent partint del compost **41** (Esquema 9).<sup>22</sup> El tret més destacable de l'estratègia és una anel·lació aza[3+3] intramolecular que permet assolir l'intermedi tricíclic **43**.



Esquema 9: Síntesi de Hsung *et al.*<sup>22</sup>

Finalment, l'any 2010, Spring i col·laboradors van descriure una nova síntesi de la mirrhina i la seva conversió en la forma *N*-oxidada, la qual, encara no s'havia sintetitzat ni tampoc aïllat. La síntesi comença amb l'alcohol **37** i passa per l'intermedi **44**. L'*N*-òxid de mirrhina, **45**, s'obté oxidant amb *m*-CPBA la mirrhina, **5** (Esquema 10).<sup>23</sup>



Esquema 10: Síntesi de la mirrhina, **5**, i el seu *N*-òxid, **45**, de Spring *et al.*<sup>23</sup>

<sup>22</sup> a) Gerasyuto, A. I.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4899-4902. b) Gerasyuto, A. I.; Hsung, R. P. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 2476-2484.

<sup>23</sup> Diaz-Gavilan, M.; Galloway, W.; O'Connell, K. M. G.; Hodgkinson, J. T.; Spring, D. R. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 776-778.

## ***2. Objectius i anàlisi retrosintètica***

---

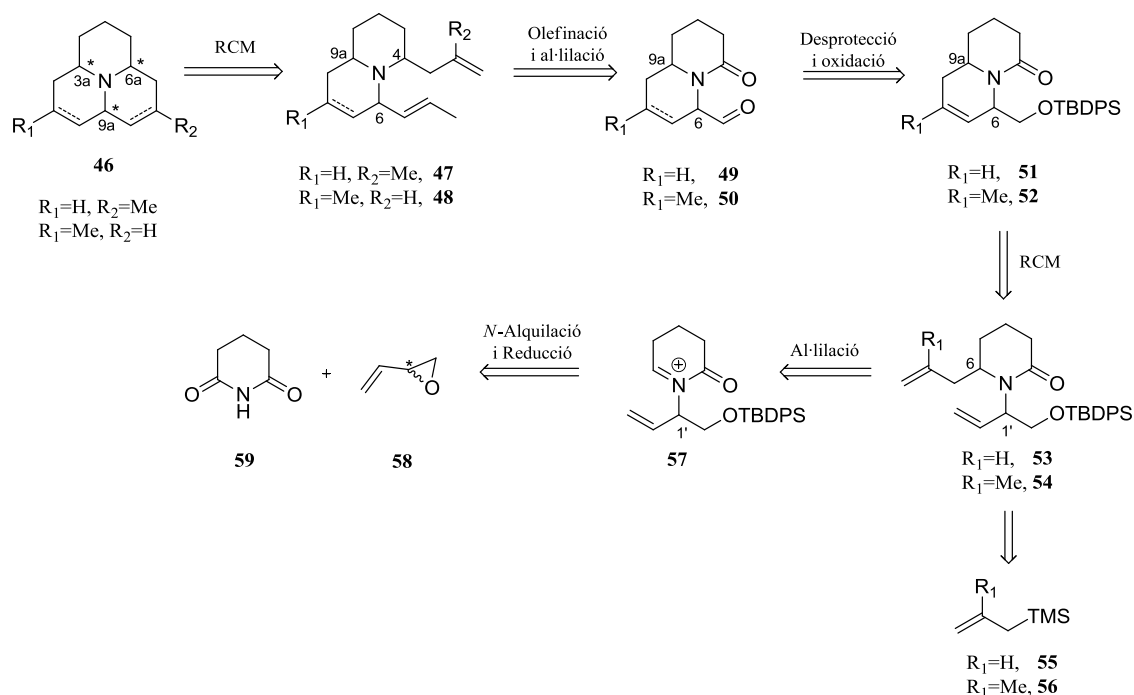


## 2. OBJECTIUS I ANÀLISI RETROSINTÈTICA

Tal com s'ha esmentat el l'apartat anterior, la síntesi d'alcaloides amb esquelet de perhidro-9b-azafenalè procedents de les marietes ha pres gran interès en els darrers 30 anys degut al paper que juguen en el control de plagues agrícoles, concretament en la dels pugons. En estudis recents, s'ha pogut observar que aquests alcaloides fan disminuir el síndrome d'abstinència de certes drogues, per exemple, la nicotina.<sup>21</sup>

En aquest treball s'ha marcat com a objectiu desenvolupar una nova síntesi d'alcaloides amb esquelet de perhidro-9b-azafenalè, no tan sols per l'interès pesticida i farmacològic sinó, també, per aconseguir millorar les síntesis anteriors. Concretament, es vol aconseguir una síntesi enantioselectiva dels alcaloides azafenalènics que presenten quiralitat, ja que en totes les síntesis descrites fins ara, s'obtenen aquests alcaloides de forma racèmica. L'anàlisi retrosintètica proposada es pot observar a l'Esquema 11. La ruta sintètica constaria de poques etapes i requeriria la utilització de reactius fàcilment assequibles. Els passos clau d'aquesta síntesi són: l'*N*-alquilació enantioselectiva de la glutarimida, **59** amb monòxid de butadiè racèmic ( $\pm$ )-**58**, dues reaccions d'al·lilació i dues reaccions de metàtesi de tancament d'anell (RCM), on es formen el segon i tercer anell de sis membres que falten per aconseguir l'esquelet d'amina tricíclica.

A la primera reacció d'alquilació de la glutarimida, **59**, amb monòxid de butadiè racèmic, ( $\pm$ )-**58**, es genera el primer centre estereogènic C-1'. Per reducció de l'adducte s'obtindria el precursor del catió acilimini **57**, que seria l'acceptor de la primera cadena al·lilica. En aquesta etapa es formaria un altre centre estereogènic, C-6. A continuació, es duria a terme la primera reacció de metàtesi intramolecular per obtenir el segon anell de sis membres i, posteriorment, amb la desprotecció de l'alcohol primari i la oxidació d'aquest, s'obtindria l'aldehid **49** o **50**. Seguidament, es realitzaria una olefinació de Wittig i, per reducció seguida de la segona al·lilació, s'obtindria el triè **47** o **48**, amb un nou centre estereogènic, C-4. A partir d'aquest compost es realitzaria la segona reacció de metàtesi per obtenir el tercer anell de sis membres.



**Esquema 11:** Anàlisi Retrosintètica.

Depenent de l'estereoselectivitat de les reaccions d'al·lilació, el grup metil es pot introduir a la primera o a la segona d'aquestes etapes i, en funció de l'alcaloide objectiu, la reacció d'hidrogenació es pot fer després de la primera RCM o al final de la seqüència.

El catió acilimini **57** ja va ser preparat prèviament en el nostre grup de recerca com a intermedi clau per a la síntesi enantioselectiva de l'alcaloide securinina.<sup>24</sup> En el present treball s'han reproduït les metodologies prèviament establertes en aquestes investigacions prèvies.

<sup>24</sup> González-Gálvez, D.; García-García, E.; Alibés, R.; Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. J. *Org. Chem.* **2009**, 74, 6199-6211.



### ***3. Resultats i discussió***

---

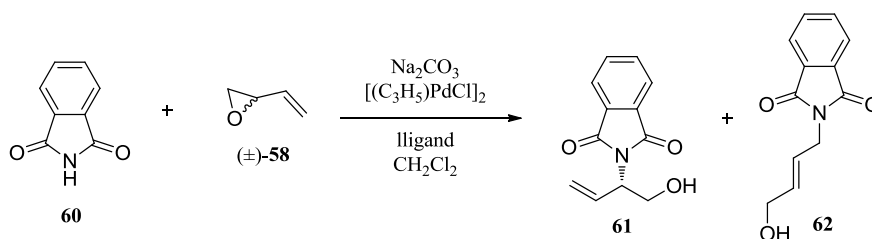


### 3. RESULTATS I DISCUSSIÓ

#### 3.1. *N*-ALQUILACIÓ ENANTIOSELECTIVA DE LA GLUTARIMIDA, **59**, AMB MONÒXID DE BUTADIÈ, (±)-**58**

##### 3.1.1. Precedents

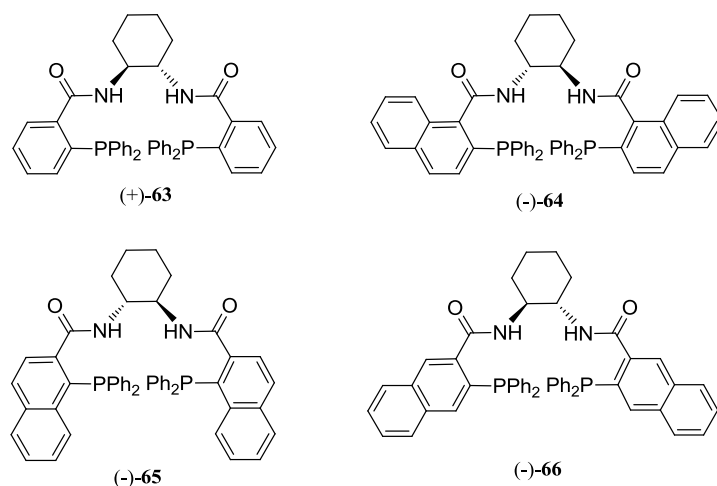
Trost i col·laboradors van estudiar la reacció d'alquilació de la ftalimida, **60**, amb el viniloxirà, (±)-**58**, en presència de diferents complexos de pal·ladi. Les condicions de la reacció van ser assajades per tal d'obtenir el millor rendiment, la millor regioselectivitat i el millor excés enantiomèric (Esquema 12).<sup>25</sup> La selectivitat d'aquesta reacció es caracteritza per dos aspectes principals, la regio- i l'enantiodiferenciació.



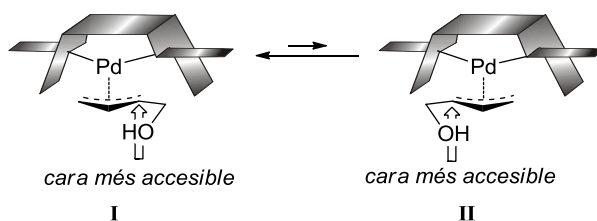
Esquema 12: Reacció d'*N*-alquilació de la ftalimida, **60**.<sup>25</sup>

A la reacció descrita per Trost i col·laboradors, la regioselectivitat sempre afavoreix al producte d'alquilació en la posició més substituïda del viniloxirà. Per altra banda, s'estudia l'efecte sobre l'enantioselectivitat de diversos lligands emprats en la formació del complex catalitzador. Els lligands utilitzats són amides derivades de l'àcid 2-difenilfosfinobenzoic o 2-difenilfosfinonaftoic substituït i d'1,2-hexanodiamines enantiopures (Figura 5). Els millors resultats obtinguts van ser d'una regioselectivitat entre **61** i **62** de 75:1 i un excés enantiomèric del 98% per a l'alcohol **61** amb el lligand (-)-**64**. Segons els autors, en presència dels complexos de pal·ladi, es produeix una obertura de l'oxirà (±)-**58** generant-se un complex activat que pot presentar dues formes diastereomèriques (I i II) en equilibri (Figura 6). La formació d'aquests complexos fa que una de les cares del substrat sigui més accessible per a l'atac nucleòfil de la ftalimida i la reequilibració dels complexos de pal·ladi diastereomèrics permet l'elevada enantioselectivitat del procés.

<sup>25</sup> a) Trost, B. M.; Bunt, R. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 99-102. b) Trost, B. M.; Bunt, R. C.; Lemoine, R. C.; Calkins, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5968-5976. c) Harris, M. C. J.; Jackson, M.; Lennon, I. C.; Ramsden, J. A.; Samuel, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3187-3191.

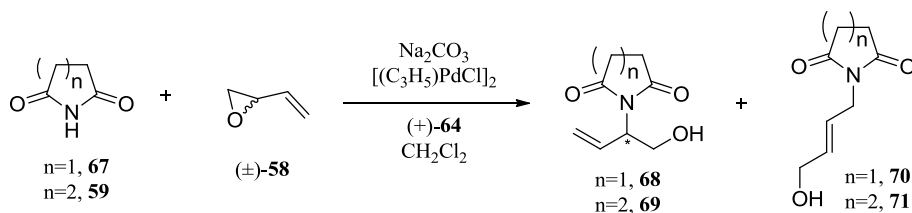


**Figura 5:** Diferents lligands provats per Trost i col·laboradors en l'*N*-alquilació estereoselectiva de la ftalimida, **60**, amb el 2-viniloxirà, ( $\pm$ )-**58**.<sup>25</sup>



**Figura 6:** Complexos postulats per explicar l'enantioselectivitat de l'alquilació.<sup>25b</sup>

Aquest procediment, descrit per Trost i col·laboradors per la ftalimida, va ser aplicat en el nostre grup de recerca per la reacció d'*N*-alquilació de la succinimida, **67**, i la glutarimida, **59**, amb el 2-viniloxirà racèmic ( $\pm$ )-**58** (Esquema 13).<sup>24</sup> En aquest treball s'aplicaran les condicions descrites per a l'*N*-alquilació de la glutarimida, **59**.

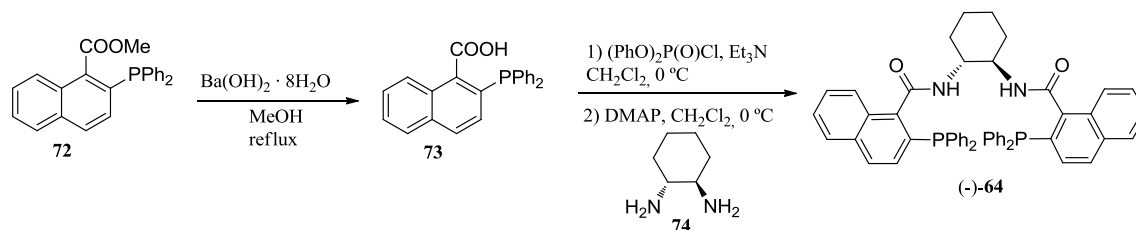


**Esquema 13:** Reacció d'*N*-alquilació de la succinimida, **67**, i la glutarimida, **59**.<sup>24</sup>

### 3.1.2. Síntesi del lligand (-)-64

El lligand (-)-**64** ha estat sintetitzat segons les reaccions descrites a l'Esquema 14.<sup>25b</sup> Primerament, es va realitzar una saponificació del 2-difenilfosfino-1-naftoat de metil, **72**, disponible comercialment, amb 7 equivalents de Ba(OH)<sub>2</sub> en MeOH, obtenint l'àcid 2-difenilfosfino-1-naftoic, **73**, amb un rendiment del 96% en forma de sòlid groc.

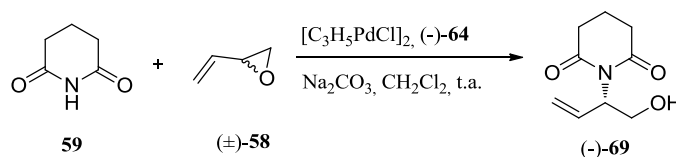
A continuació, fent reaccionar dos equivalents de **73** amb un equivalent de (1*R*,2*R*)-ciclohexandiamina, **74**, en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, es va obtenir el lligand (-)-**64** amb un rendiment del 56% després d'una cromatografia en columna d'alúmina neutra.



Esquema 14: Obtenció del lligand (-)-**64**.<sup>25b</sup>

### 3.1.3. Reacció d'*N*-alquilació de la glutarimida, **59**, amb monòxid de butadiè, (±)-**58**

La síntesi de l'alcohol **69** es va realitzar en el si de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a temperatura ambient, durant 14 hores utilitzant la glutarimida, **59**, i el monòxid de butadiè racèmic, (±)-**58**, com a substrats de partida (Esquema 15).<sup>24</sup> Després d'una cromatografia en gel de sílice es va poder obtenir la imida (-)-**69**, majoritàriament de configuració *S*, amb un 99% de rendiment i amb un excés enantiomèric del 95%. Per tal de determinar l'excés enantiomèric de (-)-**69**, es van comparar els cromatogrames de CHPLC de la mostra obtinguda, amb una mostra racèmica de **69** obtinguda fent reaccionar la glutarimida, **59**, amb complex de pal·ladi (±)-**64**, prèviament sintetitzat (Figures 7 i 8).



Esquema 15: Obtenció de la imida (-)-**69**.<sup>24</sup>

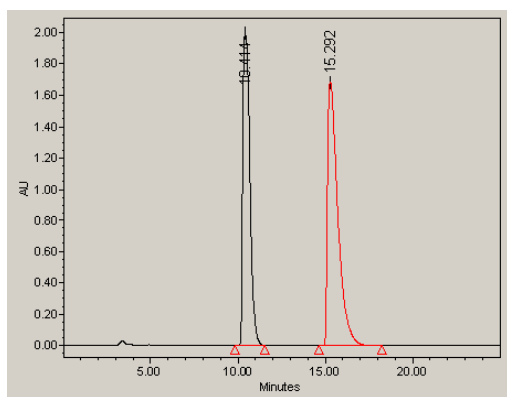


Figura 7: Cromatograma obtingut per la mostra (±)-**69**.

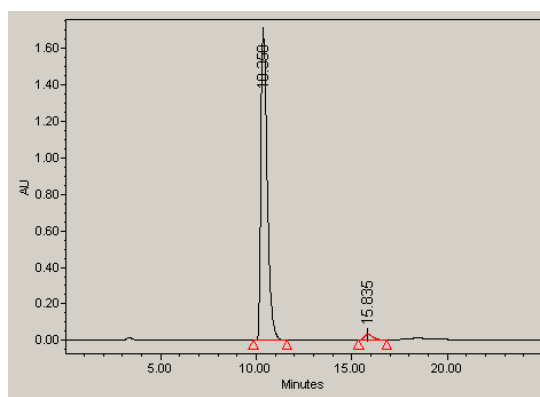
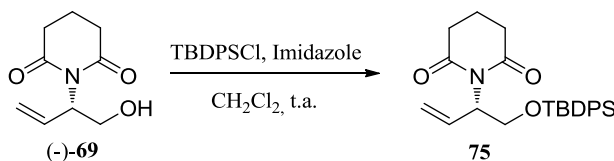


Figura 8: Cromatograma obtingut per la mostra de (-)-**69**.

### 3.2. PROTECCIÓ DEL GRUP HIDROXIL DE 69

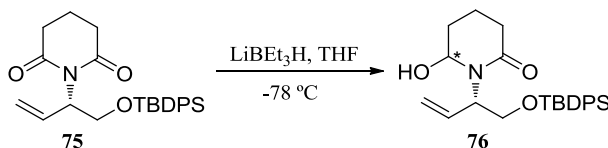
La protecció del grup hidroxil per reacció de la imida **69** amb clorur de *tert*-butildifenilsilil es va dur a terme en el si de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i utilitzant com a base l'imidazole (Esquema 16). Després d'una purificació per cromatografia en columna de gel de sílice es va obtenir un 91% de rendiment de la imida protegida **75**, en forma de sòlid blanc.<sup>24</sup>



Esquema 16: Obtenció del derivat sililat de la hidroxiimida **75**.<sup>24</sup>

### 3.3. REDUCCIÓ DE LA IMIDA 75

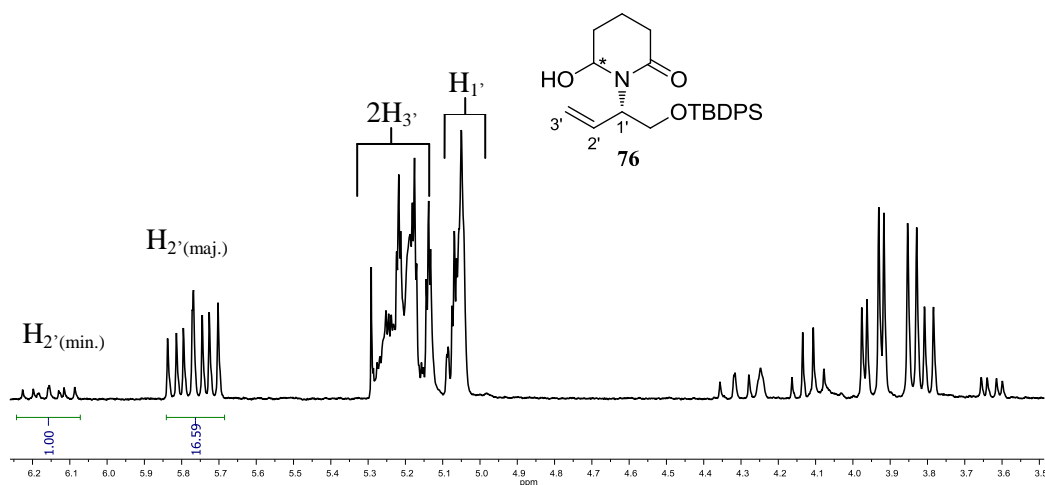
La reducció de la imida **75** es va dur a terme en el si de THF, utilitzant  $\text{LiBEt}_3\text{H}$  com a reductor i a una temperatura de  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durant 45 minuts (Esquema 17). L'aminol **76** va ser obtingut en forma d'oli groc amb un 85% de rendiment després de realitzar una purificació per cromatografia en columna de gel de sílice.



Esquema 17: Obtenció de l'aminol **76**.

A l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN de l'aminol **76** es pot observar que en aquesta reacció s'ha format majoritàriament un diastereoisòmer dels dos possibles, amb una relació diastereomèrica de 16:1. A la Figura 9 es mostren els senyals corresponents als protons olefínics, on s'observa un ddd a 5.77 ppm corresponent al protó intern de la cadena olefínica,  $\text{H}_2$ , i el senyal del mateix protó del diastereoisòmer minoritari a 6.15 ppm. Aquesta diastereoselectivitat indica que una de les dues cares de la imida és més accessible i, per tant, s'afavoreix la formació d'un dels aminals. Semblaria doncs que aquest sistema podria exercir un bon control en l'estereoselectivitat dels següents passos. No s'ha estudiat la configuració relativa del centre estereogènic format, perquè

no és rellevant, ja que al realitzar l'al·lilació en l'etapa següent de la síntesi s'ha de formar un catió imini d'hibridació  $sp^2$ .

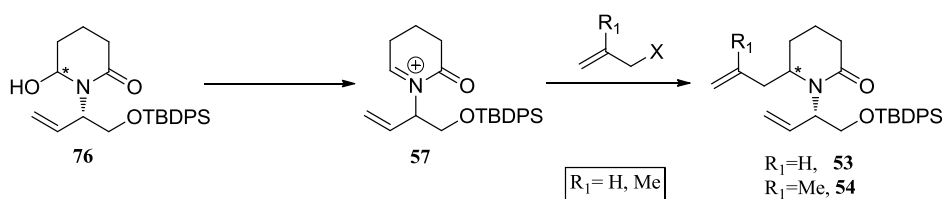


**Figura 9:** Ampliació de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'amina **76**, entre 3.5 i 6.4 ppm.

### 3.4. REACCIÓ D'AL·LILACIÓ DE L'AMINAL **76**

#### 3.4.1. Precedents

El següent pas sintètic consisteix en la generació del catió acilimini **57** a partir de l'amina **76**, per dur a terme una al·lilació en que aquest catió actuï com a electròfil enfront d'un reactiu al·lilant (Esquema 18).

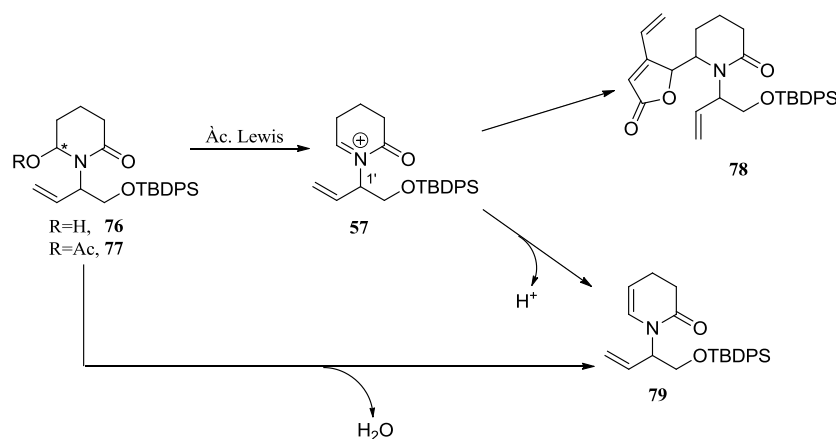


**Esquema 18:** Esquema general de la reacció d'al·lilació de **76**.

A la bibliografia es troben alguns exemples d'al·lilacions d'aminals emprant al·liltrimetilsilà com a nucleòfil.<sup>26</sup> En tots aquests casos s'utilitza un àcid de Lewis, el qual és el responsable de la generació del catió acilimini i actua també com a accelerador de l'atac nucleofílic sobre aquest catió. En el nostre grup de recerca es van realitzar estudis sobre l'efecte de l'àcid de Lewis, la temperatura i el dissolvent en una

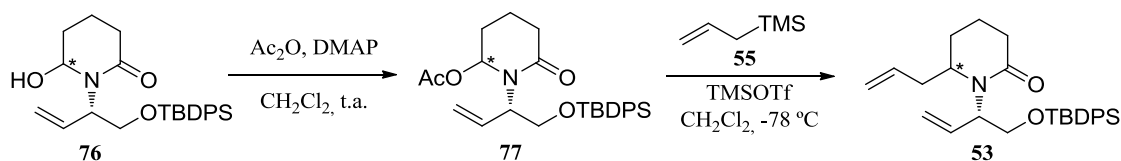
<sup>26</sup> a) Klitzke, C. F.; Pilli, R.A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5605-5608. b) Girandinà, A.; Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8577-8282. c) Pin, F.; Comesse, S.; Garrigues, B.; Marchalín, S.; Daïch, A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1181-1191.

altra reacció d'addició nucleofílica al catió acilimini **57**. En aquell cas es va estudiar la reacció tipus Mannich viníloga representada a l'Esquema 19.<sup>24</sup> En aquests estudis es va poder observar la formació ocasional de l'enamida **79**, la qual provenia d'una reacció competitiva d'eliminació. Després de varis assajos es va aconseguir trobar unes bones condicions per tal d'augmentar la conversió del substrat cap al producte desitjat. Els millors resultats obtinguts van ser a  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ , utilitzant acetonitril com a dissolvent i generant el catió acilimini **57** a partir de l'intermedi acetilat **77**, el qual va ser utilitzat immediatament en la reacció següent degut a la seva inestabilitat.



**Esquema 19:** Esquema general de la reacció de Mannich viníloga.

Més endavant es van realitzar estudis sobre l'al·lilació de l'aminal **76** amb al·lil de trimetilsilà com a nucleòfil.<sup>27</sup> Després de diferents assajos els millors resultats es van obtenir fent reaccionar l'aminal **76** amb anhídrid acètic, DMAP i Et<sub>3</sub>N en el si de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durant 14 hores, per obtenir l'intermedi acetilat **77**, i després addicionant al·liltrimetilsilà, **55**, i TMSOTf com a àcid de Lewis a una temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$  que es va mantenir durant 4 hores (Esquema 20). En aquestes condicions es va obtenir el lactam **53** amb un 79% de rendiment. En el present treball es va decidir estudiar la reacció d'al·lilació amb l'anàleg metilat del silà, **56**, i eventualment, prosseguir la seqüència amb l'intermedi metilat **54**.



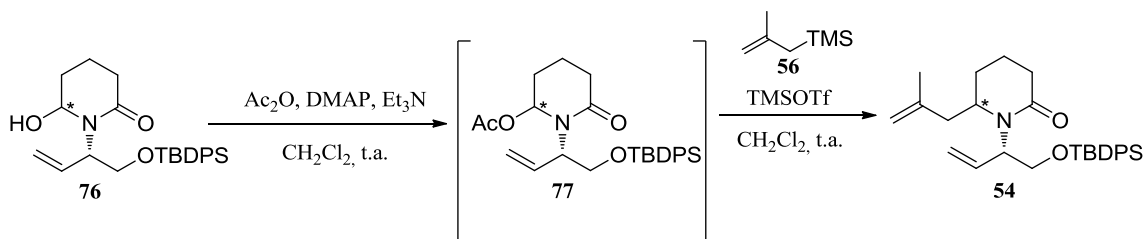
**Esquema 20:** Obtenció de l'al·lilamida **53**.

<sup>27</sup> Cristina Oliveras González, Màster en Experimentació Química, UAB, 2010.



3.4.2. Obtenció del lactam **54**

Un cop establertes les millors condicions per a obtenir el lactam **53**, aquestes es van aplicar a l'altre agent al·lilant d'interès: el (2-metilal·lil)trimetilsilà, **56** (Esquema 21).



Esquema 21: Obtenció del lactam **54**.

Tot i que l'intermedi **77** no es va poder caracteritzar degut a la seva inestabilitat, sí que es va poder realitzar un espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 10) en el qual es pot observar un multiplet a 6.12 ppm, que correspon al protó  $\text{H}_{1'}$ , un multiplet a 5.99 ppm corresponent al protó olefínic intern  $\text{H}_2$ , i un altre multiplet a 4.53 ppm, el qual correspon al protó  $\text{H}_6$ . També s'observen dos dobles dobles a 4.04 i a 3.61 ppm els quals corresponen als protons  $\text{H}_{1''}$ . A 1.87 ppm es pot observar un singlet corresponent al grup metil de l'acetat.

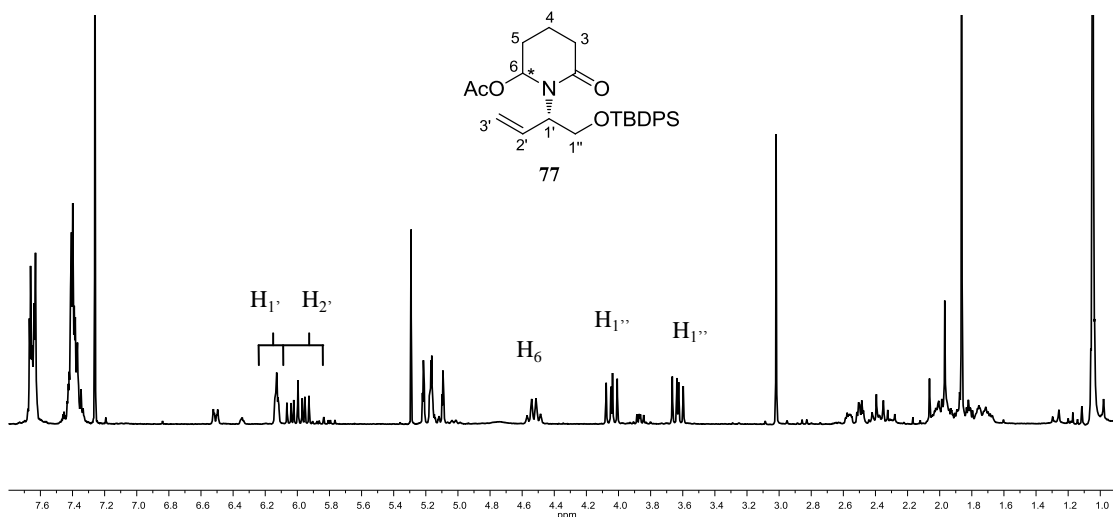
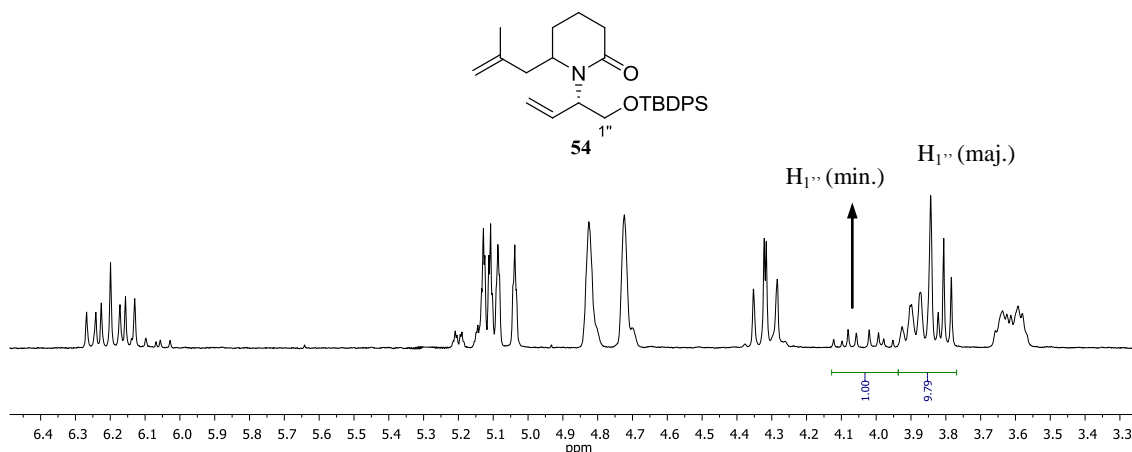


Figura 10: Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'intermedi acetilat **77** entre 0.7 i 7.7 ppm.

L'intermedi **77** es va fer reaccionar amb 2 equivalents de (2-metilal·lil)trimetilsilà, **56**, i TMSOTf com a àcid de Lewis en el si de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $-78^\circ\text{C}$  durant 4 hores. D'aquesta manera, el lactam **54** va ser obtingut en forma d'oli groguenc, amb un 97% de rendiment i amb una relació diastereoisomèrica de 10:1 després d'una cromatografia en

columna de gel de sílice. A la Figura 11 es pot observar una ampliació de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN del lactam **54** on s'observa un multiplet a 3.85 ppm corresponent als protons  $\text{H}_{1''}$  de l'isòmer majoritari i un multiplet a 4.04 ppm corresponent als mateixos protons de l'isòmer minoritari.



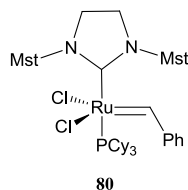
**Figura 11:** Ampliació de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del lactam **54** entre 3.25 i 6.5 ppm.

## 3.5. PRIMERA REACCIÓ DE METÀTESI DE TANCAMENT D'ANELL (RCM)

### 3.5.1. Precedents

En els darrers anys, la reacció de RCM ha demostrat ser una eina molt important en síntesi orgànica. A la majoria de casos, mitjançant aquesta metodologia, es poden generar compostos cíclics amb bons rendiments i elevada estereoselectivitat Z/E.

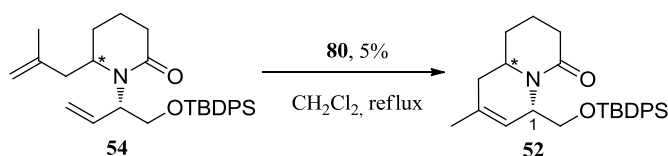
En el nostre grup de recerca, s'han dut a terme diversos protocols per a la RCM sobre substrats que tenen certa similitud amb el compost **54**. Degut a això, es va procedir a aplicar les mateixes condicions desenvolupades al nostre laboratori, les quals implicaven la utilització del catalitzador de Grubbs de segona generació, **80** (Figura 12).



**Figura 12:** Catalitzador de Grubbs de segona generació, **80**.

### 3.5.2. Síntesi del bicicle 52

Per tal d'obtenir el compost **52**, es va addicionar el catalitzador **80** (5%) sobre una solució d'una mescla diastereoisomèrica de 10:1 del lactam **54** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  desoxigenat (Esquema 22). La mescla de reacció es va escalfar a reflux durant 24 hores i, després d'una purificació per cromatografia en columna de gel de sílice, es va obtenir un oli groguenc caracteritzat com el compost azabíclic **52**, amb un rendiment del 98% i amb una relació diastereoisomèrica de 18:1. A la Figura 13 es pot observar un fragment de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN del compost bicíclic **52** on s'observa el senyal del protó  $\text{H}_6$  del diastereoisòmer majoritari a 4.6 ppm i el senyal del mateix protó de l'isòmer minoritari a 5.05 ppm.



Esquema 22: Reacció d'obtenció del bicicle **52**.

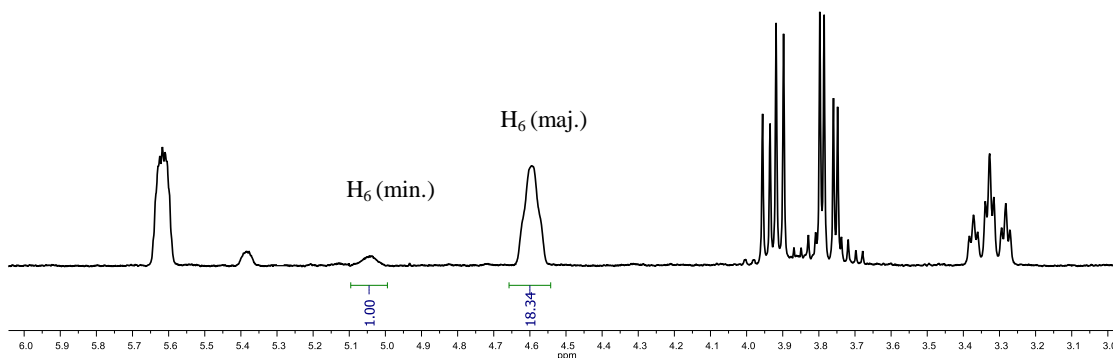


Figura 13: Ampliació de l'espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del bicicle **52** entre 3.0 i 6.0 ppm.

## 3.6. DESPROTECCIÓ DEL GRUP HIDROXIL DE 52

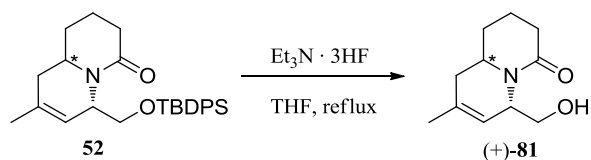
### 3.6.1. Precedents

En el nostre grup de recerca s'han realitzat diferents estudis per tal d'efectuar la desililació de substrats semblants al lactam de partida **52**. Després de diversos experiments, les millors condicions trobades van ser utilitzar 6 equivalents de  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ , THF com a dissolvent, a la temperatura de reflux i deixar evolucionar la reacció

fins a 4 hores. En aquest treball, es van assajar les mateixes condicions per a la desprotecció del grup hidroxil del bicicle **52**.

#### 3.6.2. Obtenció del lactam desprotegit **81**

Per tal d'obtenir el lactam desprotegit **81**, es va fer reaccionar la barreja diastereoisomèrica 18:1 del sililderivat **52** amb 6 equivalents de  $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$  en el si de THF i la mescla de reacció es va escalfar a reflux (Esquema 23). Al cap de 4 hores, es va poder observar per capa fina que la reacció no havia acabat i es va decidir allargar el temps fins a 14 hores per tal de completar-la. Després d'una cromatografia en columna de gel de sílice es va obtenir l'alcohol **81** en forma de sòlid blanc amb un rendiment del 94%. En aquest cas es va poder aïllar un únic isòmer.



Esquema 23: Síntesi de l'alcohol **81**.

#### 3.6.3. Anàlisi de **81** per difracció de Raigs X

El lactam **81** es va poder cristal·litzar utilitzant una mescla d'hexà i AcOEt com a dissolvent. Veient els resultats de l'experiment de difracció de raigs X (Figura 14) podem afirmar que la configuració relativa entre els protons 6 i 9a és *cis*. Aquest anàlisi es va efectuar quan ja s'havien avançat diverses etapes més en la seqüència.

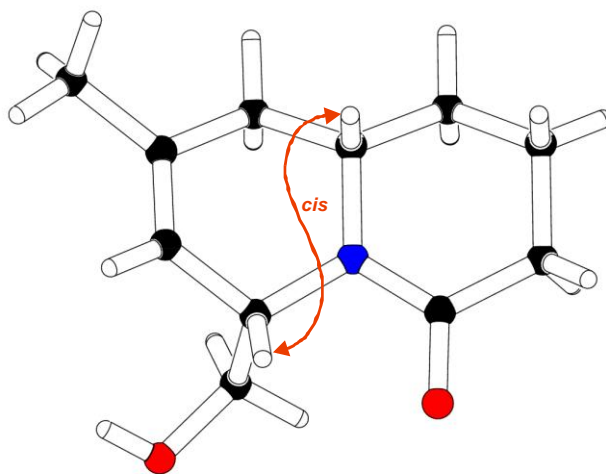
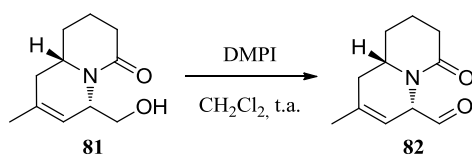


Figura 14: Representació de l'estructura determinada per difracció de raigs X de l'alcohol **81**.

### 3.7. OXIDACIÓ DE DESS-MARTIN I OLEFINACIÓ DE WITTIG

#### 3.7.1. Oxidació de Dess-Martin de **81**

Per tal d'obtenir l'aldehid **82** es va realitzar una oxidació del lactam **81** per tractament amb 1.2 equivalents del reactiu Dess-Martin, en el si de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  durant dues hores a temperatura ambient (Esquema 24). Es va obtenir un oli groguenc caracteritzat com a l'aldehid **82**, el qual es va utilitzar en la següent etapa sense prèvia purificació degut a la seva inestabilitat. Al seu espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 15) es pot observar el senyal corresponent a l'aldehid a 9.0 ppm. També s'observa el senyal del protó olefínic  $\text{H}_7$  a 5.25 ppm i els senyals corresponents als protons  $\alpha$ -nitrogen  $\text{H}_6$  i  $\text{H}_{9a}$  a 4.5 i 3.5 ppm, respectivament.



Esquema 24: Reacció d'oxidació de l'alcohol **81**.

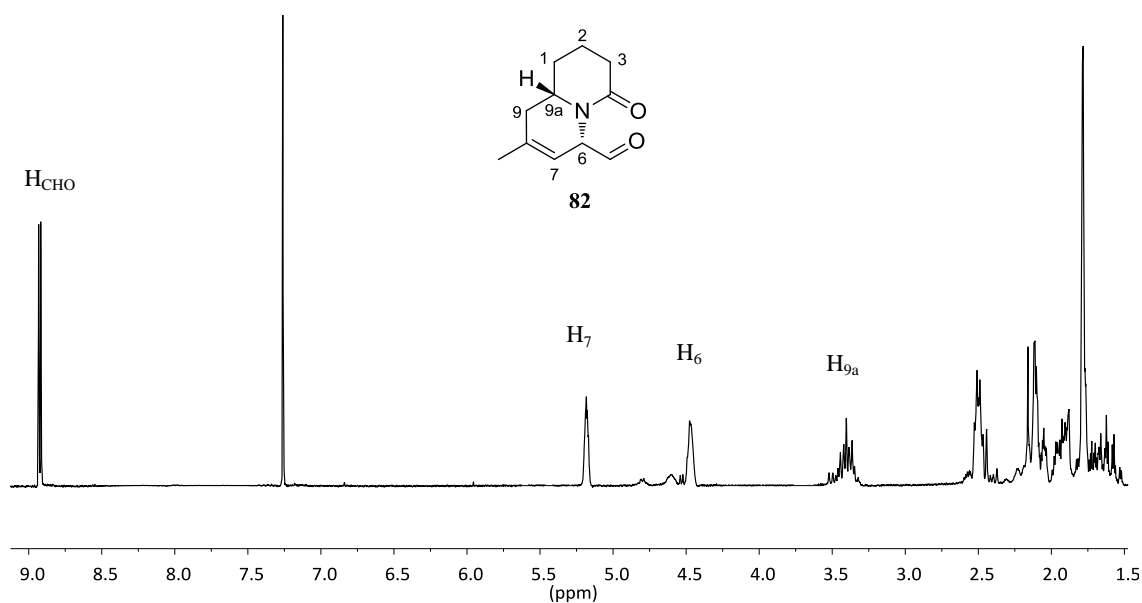
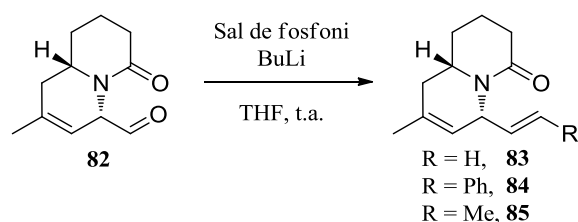


Figura 15: Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'aldehid **82** entre 1.5 i 9.2 ppm.

## 3.7.1. Reacció de Wittig

La següent etapa de la seqüència requeria l'olefinació de l'aldehid **82** (Esquema 25). Des del punt de vista sintètic, no té importància quin sigui el substituent de la olefina, donat que en una de les etapes posteriors s'efectuarà una reacció de RCM en la qual es conservarà un únic àtom de carboni de l'olefina generada. Per això es van realitzar tres assajos amb diferents sals de fosfoni. Aquestes proves es mostren a la Taula 1.

Esquema 25: Reacció d'olefinació de l'aldehid **82**.Taula 1: Olefinació de l'aldehid **82**.<sup>a</sup>

Entrada	Sal de fosfoni	R	Rendiment (%)
1	Ph <sub>3</sub> PCH <sub>3</sub> Br	H	25
2	Ph <sub>3</sub> PCH <sub>2</sub> PhCl	Ph	-
3	Ph <sub>3</sub> PCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> Br	CH <sub>3</sub>	77

<sup>a</sup> En tots els casos s'ha utilitzat com a base BuLi i THF com a dissolvent i s'ha mantingut la mescla de reacció durant 14 hores en agitació a temperatura ambient.

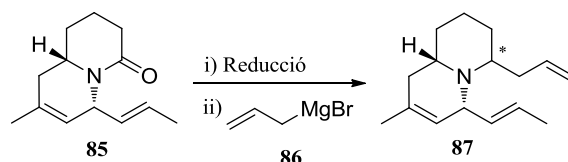
Primerament, es va dur a terme un assaig amb Ph<sub>3</sub>PCH<sub>3</sub>Br (entrada 1), però només es va obtenir un 25% de rendiment de **83**, tot i que la conversió va ser total.

Seguidament, es va realitzar la olefinació de **82** utilitzant Ph<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub>PhCl com a sal de fosfoni (entrada 2). Mitjançant una cromatografia en capa fina i un anàlisi de <sup>1</sup>H-RMN es va observar la completa desaparició de l'aldehid **82**, però no es va poder observar l'olefina esperada.

Finalment, es va utilitzar la sal de fosfoni Ph<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)Br, obtenint-se l'olefina desitjada amb un 77% de rendiment per les dues etapes i amb una relació Z/E d'1:7 aproximadament. Arran d'aquests resultats, les condicions de l'entrada 3 es van considerar prou satisfactòries com per a prosseguir la síntesi.

### 3.8. REDUCCIÓ DEL LACTAM 85 I SEGONA AL·LILACIÓ

Degut a que a la bibliografia hi havia exemples per a la reducció de lactams i la posterior introducció d'un grup al·lil mitjançant una substitució nucleòfila sense l'aïllament de l'aminal intermedi,<sup>28</sup> inicialment es va pensar en dur a terme aquesta reducció i la següent al·lilació en una única etapa (Esquema 26).

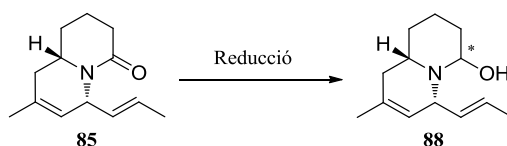


**Esquema 26:** Reacció general de la reducció i l'al·lilació del lactam **85**.

D'altra banda, en el grup de recerca ja s'havien realitzat estudis preliminars per a dur a terme aquest tipus de reacció amb el lactam **83**.<sup>27</sup> En base a aquests estudis, inicialment es va assajar la reducció-al·lilació "one-pot". A tal efecte, es va fer la reducció en el si de THF fent reaccionar el lactam **85** amb 2 equivalents de Red-Al, durant una hora a 0 °C. Passat aquest temps es van addicionar dos equivalents de bromur d'al·lilmagnesi, **86**, i es va deixar reaccionar la mescla durant dues hores, també a 0 °C. L'anàlisi del cru de reacció per cromatografia en capa fina i mitjançant <sup>1</sup>H-RMN mostraven indicis del producte desitjat **87** acompanyat d'altres productes, probablement de sobreredució i dial·lilació, però amb uns rendiments molt baixos. Degut a això, es va decidir estudiar les reaccions de reducció i al·lilació per separat.

#### 3.8.1. Estudi de la reducció del lactam 85

Per tal de trobar les condicions més adients per a la reducció del lactam **85** (Esquema 27) es van realitzar diferents assajos. Aquests es presenten a la Taula 2.



**Esquema 27:** Reducció del lactam **85** a l'aminal **88**.

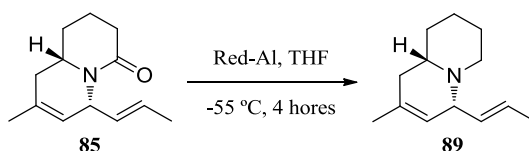
<sup>28</sup>Bremmer, J. B.; Perkins, D. F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2659-2665.

Taula 2: Reacció de reducció del lactam **85**.

Entrada	Reductor	Equivalents <sup>a</sup>	Dissolvent	Temperatura	Temps (h)
1	LiBEt <sub>3</sub> H	1	THF	-78 °C	1
2	Red-Al	1	THF	-55 °C	4
3	Red-Al	0.5	THF	-55 °C	4
4	Red-Al	0.5	THF	-55 °C	14
5	DIBAL-H	1.2	THF	-78 °C	24
6	DIBAL-H	1	THF	-78 °C	14
7	DIBAL-H	1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-78 °C	14
8	DIBAL-H	1	Toluè	-78 °C	14
9	Red-Al	1	THF	-55 °C	3

<sup>a</sup> Per a equivalents de reductor s'entén la relació molar entre el reductor i **85**, no s'ha considerat el nombre màxim d'hidrurs que pot aportar el reductor.

En la primera de les proves realitzades (entrada 1) es van utilitzar les mateixes condicions que en la reducció del grup carbonil de la imida **75**. Transcorreguda 1 hora, la reacció no havia evolucionat i s'observava només la presència del material de partida. En la següent prova (entrada 2) es va utilitzar l'hidrur de bis(2-metoxietoxi)alumini i sodi (Red-Al) com a reductor.<sup>29</sup> Després de la reacció, mitjançant anàlisis per <sup>1</sup>H-RMN, es va observar que el lactam s'havia reduït totalment, aïllant-se com a únic producte l'amina **89** (Esquema 28).

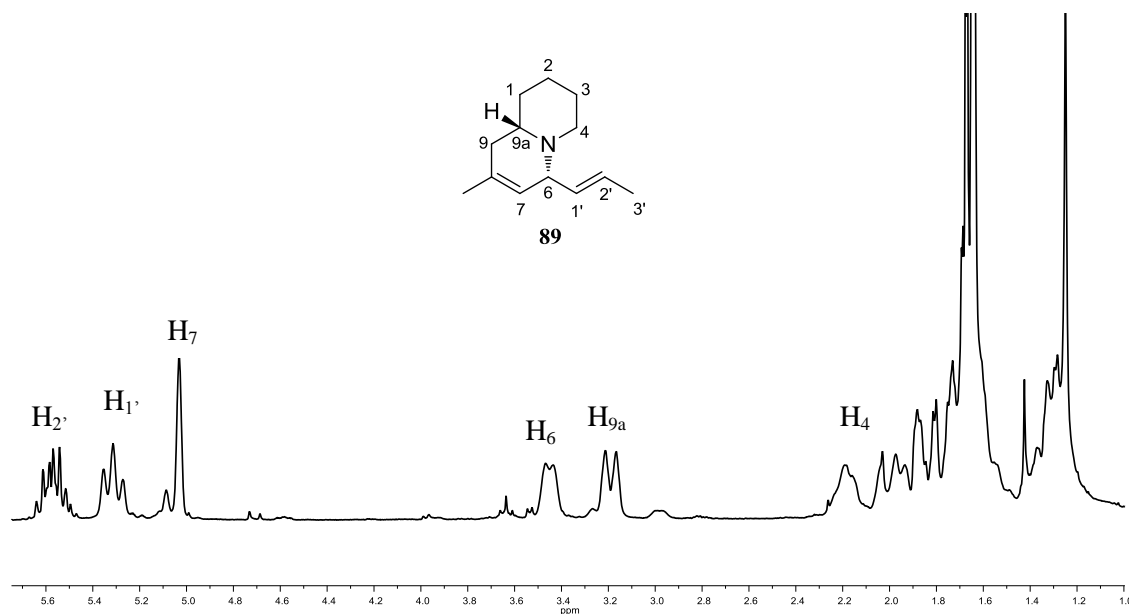

Esquema 28: Reacció d'obtenció de l'amina **89**.

A la Figura 16 es mostra l'espectre de <sup>1</sup>H-RMN de l'amina **89** on es poden observar els senyals assignats als protons olefínics corresponents a la cadena alquílica a 5.5 i 5.3 ppm. També podem veure el senyal corresponent al protó olefínic H<sub>7</sub> a 5 ppm. El que no podem veure és el senyal del protó α-nitrogen i α-oxigen H<sub>4</sub> que caldria esperar si s'hagués reduït a amina. En canvi, sí que es pot veure el senyal corresponent als protons H<sub>4</sub> a 2.2 ppm. També es poden observar els senyals dels protons α-nitrogen H<sub>6</sub> i H<sub>9a</sub> a 3.45 i 3.2 ppm, respectivament.

<sup>29</sup> Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Escolano, C.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1919-1928.



L'aïllament de l'amina **89**, va servir per confirmar que en l'anterior assaig de reducció-al·lilació "one-pot" del lactam **85**, s'obtenia aquesta amina i, per això, els rendiments en producte al·lilat eren tan baixos.



**Figura 16:** Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'amina **89** entre 5.8 i 1.0 ppm.

Donat que, amb un equivalent de reductor, el lactam **85** es reduïa completament a amina vàrem fer un següent assaig amb el mateix temps de reacció però posant, només, mig equivalent de Red-Al (entrada 3). Aquest assaig va donar una barreja del material de partida **85** i un nou compost al que, provisionalment, vàrem assignar l'estructura de l'aminal **88** amb una relació aproximada d'1:1.5 respectivament.

A la següent prova (entrada 4) es van reproduir les mateixes condicions de reacció però mantenint la mescla de reacció agitant tota la nit. Després del tractament de la reacció es van obtenir productes de descomposició.

A la vista d'aquests resultats, vam decidir assajar un reductor que només aportés un hidrur i vam utilitzar el DIBAL-H. El primer experiment que vam realitzar va ser utilitzant 1.2 equivalents d'aquest reductor, en el si de THF a  $-78^\circ\text{C}$  i deixant la reacció durant tota la nit (entrada 5). Mitjançant un anàlisi del cru de reacció per  $^1\text{H}$ -RMN vam observar una barreja de l'amina **89** i el suposat aminal **88**, amb una relació 1:1 aproximadament. En el següent experiment es va disminuir la proporció de reductor per a minimitzar la formació de l'amina **89**, mantenint les mateixes condicions de temperatura i dissolvent, però deixant menys temps de reacció (entrada 6). Transcorregudes 14 hores de reacció, es va poder observar la formació parcial del suposat aminal **88**. Concretament, es va obtenir una relació **85:88** de 2:1, observant-se

també, una petita quantitat de l'amina **89**; la relació entre **88** i **89** era de 3:1. La conclusió que es pot treure d'aquest experiment és que el DIBAL-H no és selectiu, ja que té preferència per a reduir l'aminol **88** a l'amina **89** abans que reduir el lactam **85** a l'aminol **88**. Encara es van realitzar dos experiments més amb DIBAL-H canviant el dissolvent (entrades 7 i 8) per mirar si la selectivitat depenia de la polaritat del medi. Però tan en diclorometà com en toluè es varen obtenir barreges del lactam de partida **85** i l'amina **89** pel que es va descartar la utilització d'aquest reductor.

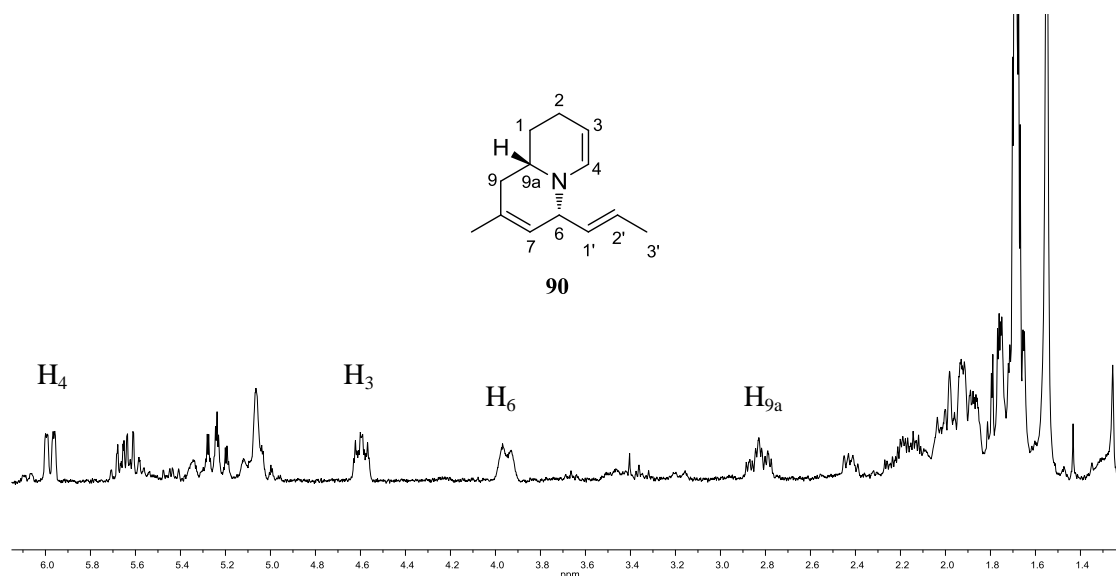
Finalment, es va realitzar un últim experiment utilitzant 1 equivalent de Red-Al en THF i a -55 °C, extraient alíquotes cada 20 minuts les quals s'analitzaven per <sup>1</sup>H-RMN (entrada 9). D'aquest experiment es va concloure que la millor relació entre la conversió i la formació de l'aminol **88** es donava transcorregudes 3 hores de reacció.

#### 3.8.2. Segona al·lilació

Per a dur a terme l'al·lilació de l'aminol **88** es va pensar en realitzar dos tipus d'experiments: i) realitzar l'al·lilació aïllant l'aminol del medi de reducció i després fer-lo reaccionar amb el magnesià o ii) afegir el magnesià en la mescla de reacció de la reducció del lactam **85**.

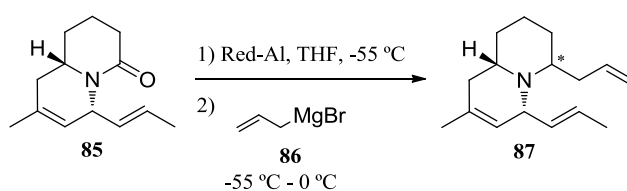
El primer experiment que vam realitzar va consistir en fer la reducció amb Red-Al en les condicions optimitzades descrites en l'apartat anterior i aïllar el producte per tractament de la mescla de reacció amb una solució saturada de NaHCO<sub>3</sub> i realitzant extraccions amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A continuació, el material obtingut es va tractar amb bromur d'al·lilmagnesi en el si de THF i a -20 °C durant 14 hores. Mitjançant un anàlisi de <sup>1</sup>H-RMN del cru de la reacció vam observar que la reacció d'al·lilació no havia evolucionat i, això, ens va portar a assignar l'estructura de l'enamina **90** al producte aïllat de la reducció del lactam **85**. L'espectre de l'enamina **90** es pot observar a la Figura 17, en el qual es poden veure els senyals dels protons olefínics H<sub>4</sub> i H<sub>3</sub> a 6.0 i 4.6 ppm, respectivament. També s'observen els senyals dels protons α-nitrogen, H<sub>6</sub> i H<sub>9a</sub> a 3.95 i 2.83 ppm, respectivament.

L'enamina **90** es podia haver format en el si de la reacció de reducció o en el seu tractament, en qualsevol cas, la única opció per aconseguir l'al·lilació desitjada era afegir el magnesià en la mescla de reducció del lactam **85**, amb l'esperança que l'al·lilació fos més ràpida que l'eliminació.



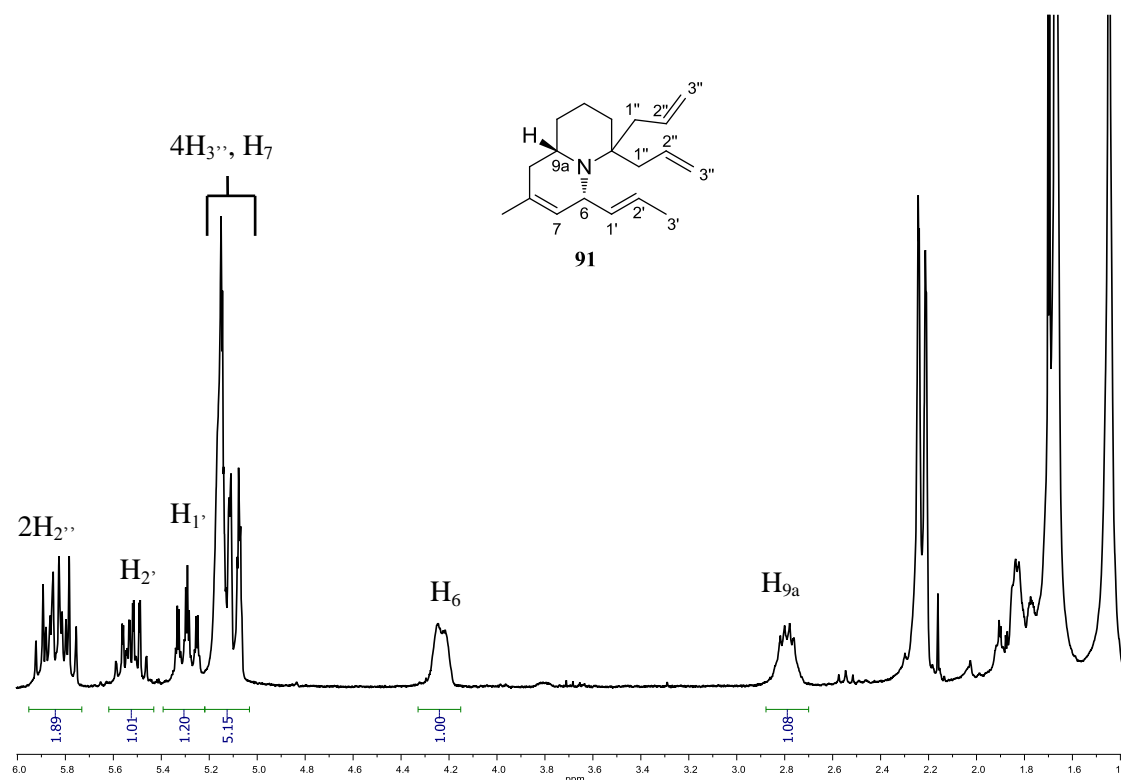
**Figura 17:** Espectre de  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) de l'enamina **90** entre 6.2 i 1.1 ppm.

En un primer experiment, es van addicionar 2 equivalents de bromur d'al·lilmagnesi a la mescla de la reacció de reducció del lactam **85** a  $-55\text{ }^\circ\text{C}$  i la mescla resultant es va mantenir a aquesta temperatura durant 14 hores. Passat aquest temps es va observar la formació del bicicle **87** al·lilat i també la formació de l'enamina **90** amb una relació **87:90** d'1:6. Pensant que l'enamina s'havia format en el tractament a partir de l'aminal **88** no convertit, es va decidir augmentar la temperatura després de l'addició del reactiu de Grignard. En el següent assaig vam dur a terme la reacció d'al·lilació a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  i, a més, augmentant el nombre d'equivalents de bromur d'al·lilmagnesi fins a 4, ja que la reducció podria ser competitiva a aquesta temperatura. Es va obtenir el producte desitjat **87**, però també l'amina **89** i la enamina **90**, aproximadament amb la mateixa relació. Aquest experiment confirma que a la temperatura de  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , els hidrurs residuals del reductor Red-Al poden reaccionar amb l'aminal **88** per a formar l'amina **89**. Finalment, es va dur a terme un últim experiment utilitzant 10 equivalents de bromur d'al·lilmagnesi, **86**, i, després d'una cromatografia en columna de gel de sílice, es va obtenir el bicicle al·lilat **87** en forma d'oli groc amb un 78% de rendiment per les dues etapes i una relació diastereoisomèrica de 5:1 (Esquema 29).



**Esquema 29:** Reacció d'obtenció de l'amina bicíclica **87**.

Com a subproducte minoritari d'aquesta reacció es va observar el tetraè **91**, resultat de la dial·lilació. El seu espectre de  $^1\text{H}$ -RMN es mostra a la Figura 18.



**Figura 18:** Espectre del  $^1\text{H}$ -RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) del producte dial·lilat **91** entre 1.4 i 6.0 ppm.

La presència de dos nous restes d'al·lil es pot deduir a partir dels valors de les integrals dels senyals dels protons olefínics en relació als senyals dels protons  $\alpha$ -nitrogen. Entre 5.0 i 6.0 ppm es poden observar els senyals dels protons olefínics  $\text{H}_{2''}$ ,  $\text{H}_{2'}$ ,  $\text{H}_{1'}$ ,  $\text{H}_{3''}$  i  $\text{H}_7$  i a 4.3 i 2.8 ppm els protons  $\alpha$ -nitrogen  $\text{H}_6$  i  $\text{H}_{9a}$ , respectivament.

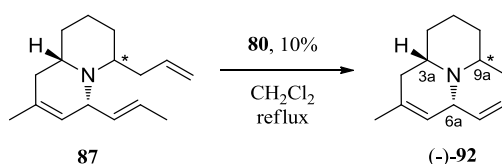
## 3.9. SEGONA REACCIÓ DE METÀTESI DE TANCAMENT D'ANEL·L

### 3.9.1. Precedents

Considerant els bons resultats obtinguts en la síntesi del bicicle **52** mitjançant la reacció de RCM de **54**, per a la formació del tercer anell es va decidir utilitzar, també, el catalitzador de Grubbs de segona generació, **80**, i utilitzar les mateixes condicions de reacció.

### 3.9.2. Obtenció del compost tricíclic 92

Així doncs, per tal d'obtenir l'amina **92** es va addicionar el catalitzador **80** (10%) sobre una solució de l'amina **87** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre i desoxigenat (Esquema 30). La mescla de reacció es va escalfar a reflux i mitjançant un anàlisi per cromatografia en capa fina, al cap de 14 hores es va veure la completa desaparició del substrat de partida. Després d'una purificació per cromatografia en columna de gel d'alúmina es va obtenir un oli groguenc que es va identificar com el compost tricíclic **92**, amb un rendiment del 83% i un clar predomini d'un diastereoisòmer.



**Esquema 30:** Reacció d'obtenció del compost tricíclic **92**.

D'aquesta manera s'aconseguia completar l'esquelet azafenalènic dels alcaloides objectiu. En el moment de redactar aquest treball restava pendent l'assignació de la configuració relativa del centre estereogènic 9a. Es van realitzar experiments NOE selectius irradiant tots els protons  $\alpha$ -nitrogen i tot feia indicar que l'estereoquímica relativa entre els protons 3a i 9a i, també, 6a i 9a era *trans*.



## ***4. Conclusions***

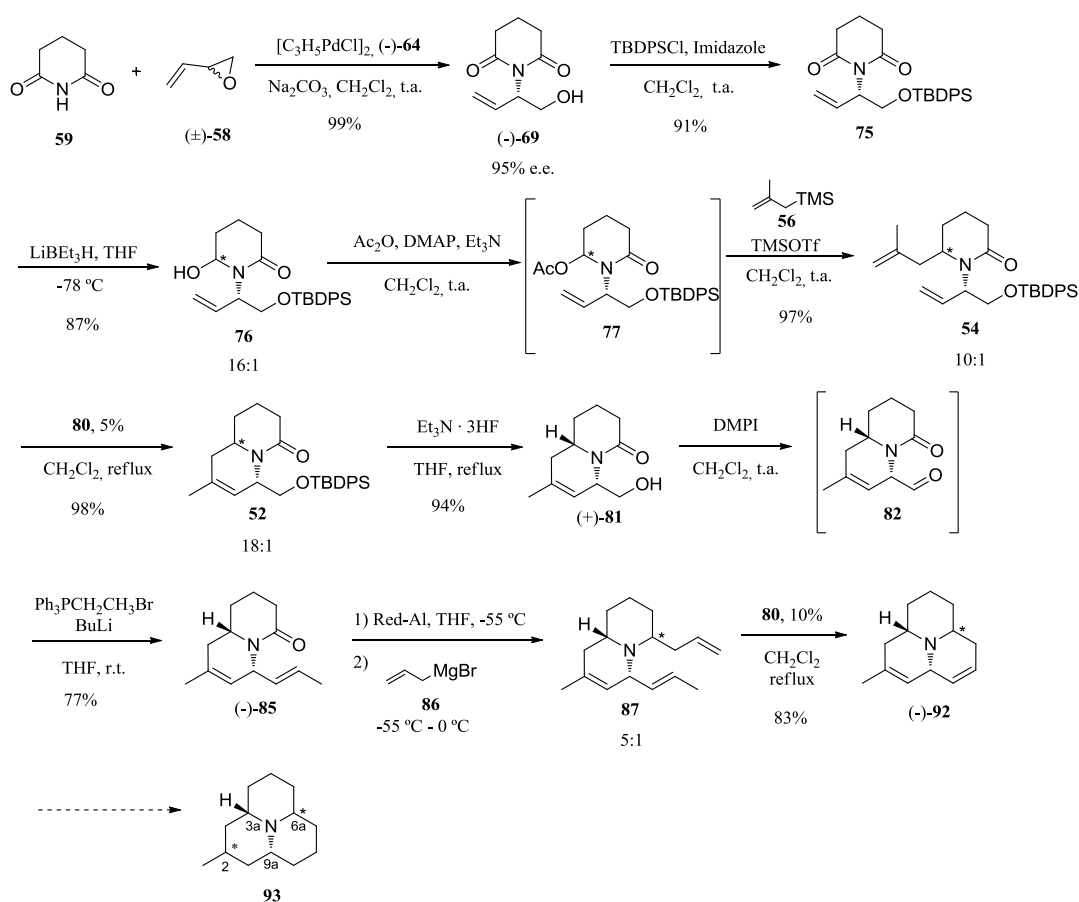
---





## 4. CONCLUSIONS

En aquest treball de recerca s'ha iniciat i avançat en la síntesi d'alguns dels alcaloides azafenalènics presents en diferents espècies de marietes. A l'Esquema 31 es mostra el resum de la seqüència desenvolupada. La ruta que s'ha dut a terme té com a etapes clau l'alquilació electròfila i enantioselectiva de la glutarimida, dues reaccions d'al·lilació nucleòfila i dues reaccions de metàtesi de tancament d'anell.

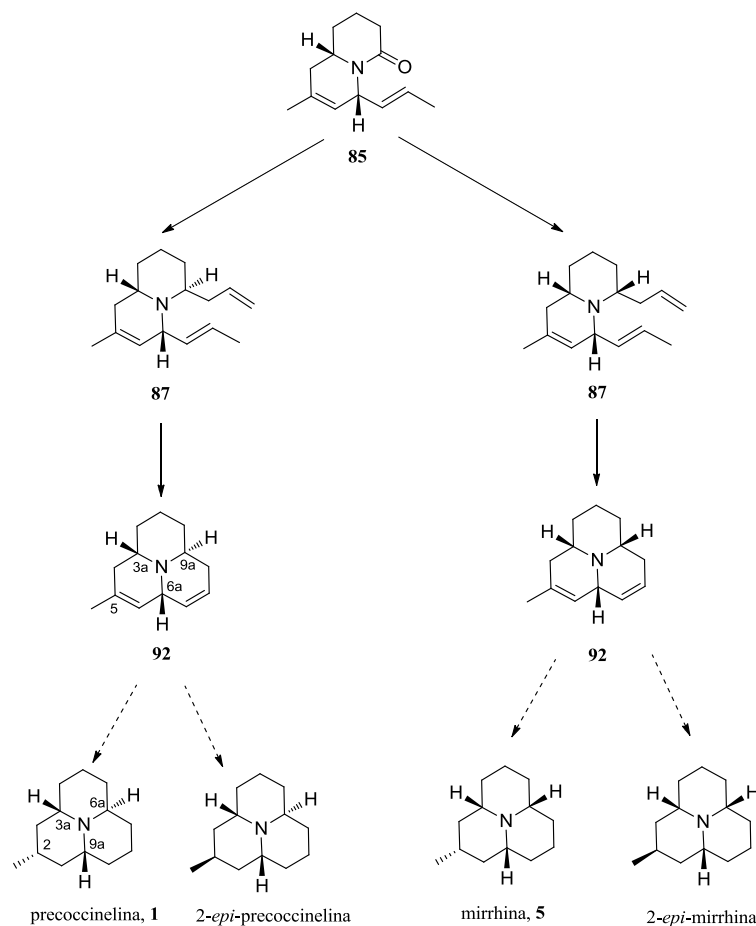


L'*N*-alquilació de la glutarimida, **59**, amb monòxid de butadiè racèmic, ( $\pm$ )-**58**, proporciona el primer centre estereogènic de l'alcaloide objectiu. Donat que es va utilitzar l'enantiòmer levògir del lligand **64**, la configuració del centre estereogènic generat (que es correspon amb la posició 6a dels alcaloides objectiu) és *S*. El segon pas clau és l'al·lilació de l'aminal **76**, on es genera el segon centre estereogènic. L'anàlisi per difracció de raigs X de l'intermedi més avançat **81** va demostrar que el nou centre quiral generat (posició 3a dels alcaloides objectiu) té també configuració *S*.

#### 4. Conclusions

Seguidament es realitza la primera reacció de metàtesi de tancament d'anell seguida d'una oxidació i una olefinació de Wittig. La següent etapa és la reducció-al·lilació del lactam **85**, on es genera el tercer centre estereogènic (posició 9a dels alcaloides objectiu) i que ha estat estudiada exhaustivament. A continuació es realitza la segona RCM per a formar el tercer anell de sis membres, dels alcaloides objectiu **93**.

Encara que, de moment, no ha estat possible esbrinar la configuració relativa del centre estereogènic 9a, coneixent la configuració dels centres quirals 3a i 6a del compost tricíclic **92**, podem confirmar que, un cop realitzada la hidrogenació dels dobles enllaços d'aquest compost, es podria obtenir l'alcaloide precoccinelina, **1**, i/o el seu epímer a C<sub>2</sub>, o bé, la mirrhina, **5**, i/o el seu epímer a C<sub>2</sub>, depenent de la configuració dels centres quirals 9a, tal com es mostra a l'Esquema 32.



**Esquema 32:** Alcaloides que es poden obtenir al finalitzar la hidrogenació dels dobles enllaços.

Malauradament, tots aquests alcaloides són formes meso i, per tant, al llarg de la seqüència s'hauria perdut la informació estereoquímica de la imida **69**. Per tant, caldrà replantejar la tàctica, fent la primera alquilació amb **55**, enlloc de **56** i introduint el grup metil a la segona al·lilació.

## ***5. Part experimental***

---



## 5. PART EXPERIMENTAL

### 5.1. OBSERVACIONS GENERALS

#### 5.1.1. Espectroscòpia

Els espectres de ressonància magnètica nuclear s'han enregistrat al *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* de la *Universitat Autònoma de Barcelona*. Els espectres de  $^1\text{H}$ -RMN de 250 MHz i de  $^{13}\text{C}$ -RMN de 63 MHz s'han enregistrat utilitzant un aparell Bruker DXP 250, els espectres de  $^1\text{H}$ -RMN de 360 MHz s'han enregistrat utilitzant un aparell Bruker AVANCE 360 i els espectres de  $^1\text{H}$ -RMN de 400 MHz i de  $^{13}\text{C}$ -RMN de 100 MHz s'han enregistrat utilitzant un aparell Bruker AVANCE 400. Tots ells han estat enregistrats a una temperatura de 298 K. Els desplaçaments químics són donats en  $\delta$  (ppm), utilitzant com a referència interna el propi dissolvent residual no deuterat. Les abreviatures utilitzades per descriure la multiplicitat de les senyals observades són les següents: s (singlet), sa (singlet ample), d (doblet), dd (doble doblet), ddd (doble doblet doblet), t (triplet), tt (triple triplet), dq (doble quadruplet), qn (quintuplet), m (multiplet) i J per indicar les constants d'acoblament.

Els espectres d'infraroig (IR) han estat enregistrats en un espectrofotòmetre model Tensor 27 (Bruker) amb un accessori ATR model MKII Golden Gate (Specac) amb finestra de diamant.

L'anàlisi per espectrometria de masses d'alta resolució va ser realitzat al *Servei d'Anàlisi Química* de la *Universitat Autònoma de Barcelona* en l'instrument micrOTOF-Q II mitjançant el mètode \_tune\_low\_FI\_MIE\_12-01-12.m.

#### 5.1.2. Cromatografia

Les cromatografies en capa fina han estat realitzades sobre cromofolis de gel de sílice Alugram<sup>®</sup> Sil G/UV<sub>254</sub> de 0.25 mm de gruix o sobre cromofolis de gel d'alúmina Alugram<sup>®</sup> Alox N/UV<sub>254</sub>. El revelat de les capes fines s'han dut a terme mitjançant una làmpada d'ultraviolat a longitud d'ona de 254 nm i/o amb una dissolució de  $\text{KMnO}_4/\text{NaOH}$ .

Les cromatografies en columna s'han efectuat seguint la tècnica flash, utilitzant gel de sílice de 230-400 mesh com a fase estacionària, en els casos que no s'indica una altra. La fase mòbil s'indica en cada cas.

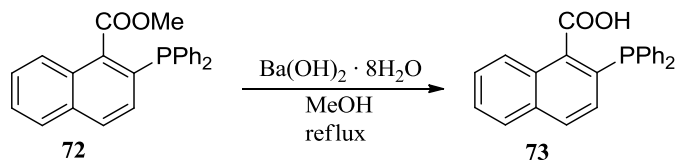
Per les anàlisis realitzades per CHPLC s'ha utilitzat un cromatògraf Waters 2690 amb detector d'ultraviolat-visible Waters 996 Photodiode Array Detector. La columna quiral utilitzada en aquests casos és la Daicel Chiracel IC 0.46x25 cm. En totes les ocasions s'ha utilitzat un flux d'1 ml/min i una fase mòbil de 75:25 hexà:isopropanol. La detecció de les bandes ha estat realitzada a una longitud d'ona de 210 nm.

### **5.1.3. Activitat òptica**

Les rotacions específiques  $[\alpha]_D$  han estat mesurades amb l'espectropolarímetre JASCO J-715, mitjançant una cubeta de quars de 0.1 dm de camí òptic. La concentració i el dissolvent s'indiquen en cada cas.

## 5.2. OBTENCIÓ DEL LLIGAND DE TROST (-)-64

### 5.2.1. Obtenció de l'àcid 2-difenilfosfino-1-naftoic, **73**<sup>25b</sup>

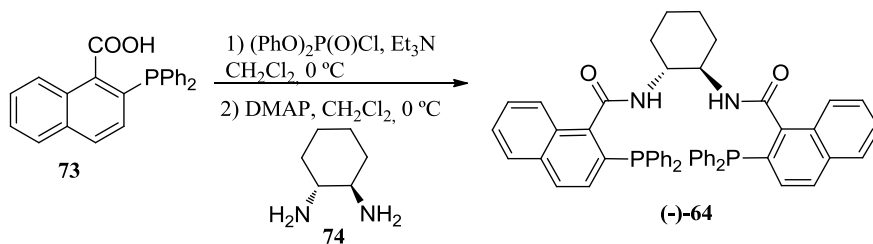


En un matràs de fons rodó de 50 ml, proveït d'agitació magnètica, es dissolen 2.19 g (5.92 mmol) de 2-difenilfosfino-1-naftoat de metil, **72**, i 11.54 g (36.6 mmol) d'hidròxid de bari en 37 ml de MeOH. Un cop dissolt s'escalfa a reflux durant 25 hores. Passat aquest temps, es retira el reflux, es deixa que la mescla de reacció assoleixi la temperatura ambient i seguidament, s'acidifica amb HCl 5%. S'extreu la fase orgànica amb CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> i s'asseca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre. S'evapora fins a sequedat a pressió reduïda obtenint, així, el cru de la reacció, el qual s'adsorbeix sobre sílice i es purifica mitjançant una filtració en columna de gel de sílice, utilitzant AcOEt com a eluent. Finalment, s'obtenen 2.024 g (5.68 mmol, 96%) de l'àcid **73**, el qual es presenta en forma de sòlid groc.

$R_f = 0.56$  (100% AcOEt)

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.01 – 7.85 (m, 2H), 7.73 – 7.50 (m, 3H), 7.44 – 7.33 (m, 6H), 7.31 – 7.20 (m, 4H), 7.16 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 3.1 Hz, 1H).

### 5.2.2. Obtenció de (-)-(1R,2R)-diamino-1N,2N-bis(2'-difenilfosfino-1'-naftoil)ciclohexà, (-)-64<sup>25b</sup>



En un matràs Schlenk de 100 ml, sota atmosfera de nitrogen i proveït d'agitació magnètica dissolent 276 mg (2.42 mmol) de (1R,2R)-ciclohexan-1,2-diamina, **74**, i 31 mg (0.23 mmol) de DMAP en 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. Una segona solució es prepara

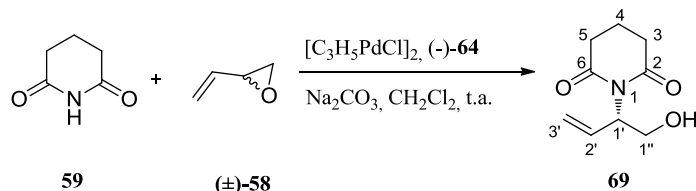
en un matràs Schlenk de 50 ml, sota atmosfera de nitrogen i proveït d'agitació magnètica es dissolen 1.76 g (4.94 mmol) de l'àcid 2-difenilfosfino-1-naftoic, **73**, en 39 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre. La solució es porta a 0 °C amb un bany d'aigua/gel. Posteriorment s'addicionen 2.3 ml (16.3 mmol) de Et<sub>3</sub>N anhidre i 1.1 ml (5.45 mmol) de (PhO)<sub>2</sub>P(O)Cl gota a gota, durant un període de 2-3 minuts. Aquesta solució s'agita durant 5 hores a temperatura ambient. Un cop passades les 5 hores, es transfereix, via cànula, la primera solució sobre la solució de (1*R*,2*R*)-ciclohexan-1,2-diamina. La solució resultant s'agita durant 12 hores a temperatura ambient. Una vegada transcorregut aquest temps, s'addicionen 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Posteriorment, es fan extraccions de la fase orgànica amb 50 ml de NaHCO<sub>3</sub> saturat i, aquesta, s'asseca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidre. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda, de manera que s'obté el cru de la reacció. Aquest es purifica mitjançant una cromatografia en columna d'alúmina neutre (gradient d'elució: 100% hexà a 7:2 hexà:AcOEt), per a donar 762 mg (4.17 mmol, 56%) del lligand (-)-**64**, presentat en forma de sòlid blanc-groguenc.

**R<sub>f</sub>** = 0.75 (1:1, hexà:AcOEt)

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 – 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.76 – 7.65 (m, 4H), 7.43 – 7.12 (m, 22H), 7.09 – 6.96 (m, 4H), 6.55 – 6.47 (m, 2H), 3.88 – 3.76 (m, 2H), 2.41 – 2.24 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 2H), 1.33 – 1.22 (m, 4H).

### 5.3. N-ALQUILACIÓ DE LA GLUTARIMIDA, **59**, AMB MONÒXID DE BUTADIÈ, (±)-**58**

#### 5.3.1. Obtenció d'1-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-2-propenil]-2,6-piperidindiona, **69**



En un matràs Schlenk de 250 ml, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 474 mg (0.57 mmol) del lligand (-)-**64**, 2.60 g (22.9 mmol) de glutarimida, **59**, 72 mg (0.20 mmol) del dímer de clorur de π-al·lilpaladi i 246 mg (2.32



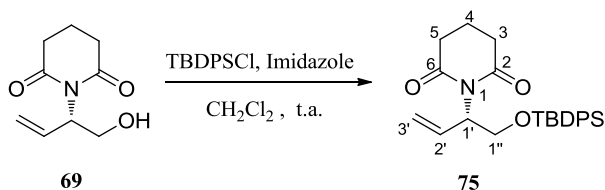
mmol) de carbonat de sodi en 180 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre. Tot seguit, s'addicionen 1.8 ml (22.3 mmol) de monòxid de butadiè, ( $\pm$ )-**58** i la mescla resultant s'agita a temperatura ambient durant 14 hores. Passat aquest temps, la mescla de reacció es filtra a través de celite<sup>®</sup> i es renta amb 120 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i 250 ml d'AcOEt. S'evapora tot el dissolvent a pressió reduïda, obtenint-se el cru de la reacció. L'oli groc resultant, es purifica mitjançant una cromatografia en columna de gel de sílice (gradient d'elució: 1:1 a 2:3, hexà:AcOEt). Finalment, s'obtenen 4.03 g (22 mmol, 99%) en forma d'oli groguenc, corresponent a la imida **69** i amb un excés enantiomèric del 95% (determinat mitjançant CHPLC, utilitzant una barreja d'hexà:<sup>i</sup>PrOH (3:1) com a eluent.

$R_f = 0.33$  (100% AcOEt)

<sup>1</sup>H-RMN (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.12 (ddd,  $J = 17.4$  Hz, 10.1 Hz, 7.0 Hz, 1H:  $\text{H}_{2'}$ ), 5.46 – 5.35 (m, 1H:  $\text{H}_{1'}$ ), 5.26 – 5.15 (m, 2H:  $\text{H}_{3'}$ ), 4.08 – 3.78 (m, 2H:  $\text{H}_{1''}$ ), 2.68 (t,  $J = 6.55$  Hz, 4H:  $2\text{H}_3$ ,  $2\text{H}_5$ ), 2.50 (dd,  $J = 8.5$  Hz, 3.7 Hz, 1H: OH), 1.95 (qn,  $J = 6.6$  Hz, 2H:  $2\text{H}_4$ ).

## 5.4. PROTECCIÓ DEL GRUP HIDROXIL DE **69**

### 5.4.1. Obtenció d'1-[(1S)-1-[(*tert*-butildifenilsililo)metil]-2-propenil]-2,6-piperidindiona, **75**



En un matràs Schlenk de 250 ml, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 1.90 g (10.4 mmol) de la imida de partida **69** en 104 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre. Aquesta solució es refreda fins a 0 °C en un bany d'aigua/gel i seguidament s'hi addicionen 3.54 g (52 mmol) d'imidazole i 3.2 ml (12.5 mmol) de TBDPSCl. Es retira el bany d'aigua/gel i la mescla de reacció s'agita durant 14 hores. S'elimina el màxim volum de dissolvent possible sota pressió reduïda. A continuació, es filtra a través de celite<sup>®</sup>, de manera que s'elimina un sòlid blanc i insoluble format (imidazole·HCl), tot rentant amb AcOEt. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda fins a

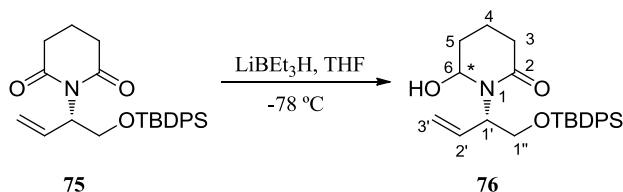
la sequedat, observant la formació d'un sòlid de color blanc. El cru de la reacció es purifica mitjançant una cromatografia en columna de gel de sílice (gradient d'elució: 7:1 hexà:AcOEt a 100% AcOEt) obtenint-se 3.99 g (9.46 mmol, 91%) d'un sòlid blanc corresponent a la imida protegida **75**.

$R_f = 0.43$  (3:1, hexà:AcOEt)

$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.63 (m, 4H:  $4\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.45 – 7.31 (m, 6H:  $6\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.05 (ddd,  $J = 17.5$  Hz, 10.3 Hz, 7.2 Hz, 1H:  $\text{H}_{2'}$ ), 5.58 – 5.44 (m, 1H:  $\text{H}_{1'}$ ), 5.22 – 5.05 (m, 2H:  $2\text{H}_{3'}$ ), 4.21 (t,  $J = 9.85$  Hz, 1H:  $\text{H}_{1''}$ ), 3.81 (dd,  $J = 9.9$  Hz, 6.2 Hz, 1H:  $\text{H}_{1''}$ ), 2.62 (t,  $J = 6.6$  Hz, 4H:  $2\text{H}_3$ ,  $2\text{H}_5$ ), 1.90 (qn,  $J = 6.6$  Hz, 2H:  $\text{H}_4$ ), 1.01 (s, 9H:  $9\text{H}_{\text{tBu}}$ ).

## 5.5. REDUCCIÓ DE LA IMIDA

### 5.5.1. Obtenció d'1-{(1S)-1-[(*tert*-butildifenilsililoxi)metil]-2-propenil}-6-hidroxi-2-piperidinona, **76**



En un matràs Schlenk de 100 ml, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen es dissolen 3.66 g (8.67 mmol) de la imida protegida **75** en 34 ml de THF anhidre. La solució es refreda fins a  $-78^\circ\text{C}$  en un bany d'acetona. Posteriorment s'addicionen, gota a gota, 14 ml (14 mmol) d'una dissolució 1M de  $\text{LiEt}_3\text{H}$  en THF. La solució resultant s'agita durant 45 minuts a la mateixa temperatura. Un cop transcorregut aquest temps, s'addicionen 60 ml de  $\text{NaHCO}_3$  saturat i 12 ml d'aigua oxigenada al 30% i es deixa que la solució assoleixi la temperatura ambient. Tot seguit, s'evapora el màxim volum de dissolvent possible a pressió reduïda i es filtra a través de celite<sup>®</sup>, rentant amb AcOEt per a eluir el producte. Tot seguit s'extreu la fase orgànica amb aigua, es combinen totes les fases aquoses i s'extreuen amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . S'asseca la fase orgànica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre i s'evapora tot el dissolvent a pressió reduïda, tot obtenint un residu oliós que es purifica mitjançant una cromatografia en columna de gel de sílice (gradient d'elució: 5:1 a 3:1, hexà:AcOEt) per obtenir 3.12 g (7.37 mmol, 85%)

d'una barreja diastereoisomèrica 16:1 de l'aminol **76**, el qual es presenta en forma de oli groguenc.

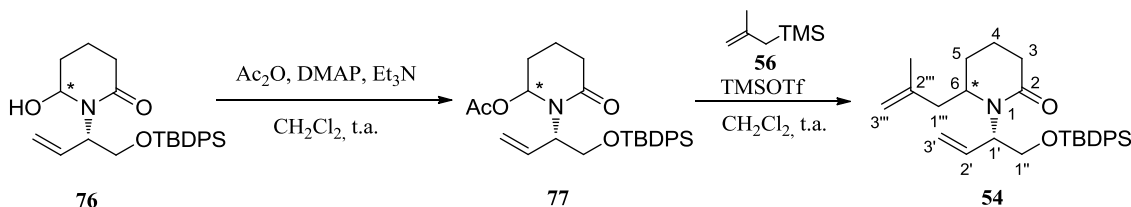
$R_f = 0.43$  (1:1, hexà:AcOEt)

$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **diastereoisòmer majoritari**  $\delta$  7.66 (tt,  $J = 6.1$  Hz, 1.8 Hz, 4H:  $4\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.48 – 7.35 (m, 6H:  $6\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 5.77 (ddd,  $J = 17.2$  Hz, 10.6 Hz, 5.9 Hz, 1H:  $\text{H}_2'$ ), 5.30 – 5.10 (m, 4H:  $2\text{H}_3'$ ,  $\text{H}_6$ , OH), 5.10 – 5.01 (m, 1H:  $\text{H}_1'$ ), 3.95 (dd,  $J = 11.3$  Hz, 3.5 Hz, 1H:  $\text{H}_1''$ ), 3.82 (dd,  $J = 11.3$  Hz, 6.0 Hz, 1H:  $\text{H}_1'''$ ), 2.72 – 2.19 (m, 2H:  $2\text{H}_3$ ), 2.04 (s, 1H:  $\text{H}_5$ ), 1.80 – 1.70 (m, 2H:  $2\text{H}_4$ ), 1.70 (s, 1H:  $\text{H}_5$ ), 1.07 (s, 9H:  $9\text{H}_{\text{tBu}}$ ).

$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **senyals significatius de l'isòmer minoritari**  $\delta$  6.15 (m, 1H:  $\text{H}_2'$ ), 3.63 (dd,  $J = 10.2$  Hz, 4.0 Hz, 1H:  $\text{H}_1'''$ ).

## 5.6. REACCIÓ D'AL·LILACIÓ

### 5.6.1. Obtenció d'1-[(1*S*)-1-[(*tert*-butildifenilsililoxi)metil]-2-propenil]-6-(2-metil-2-propenil)-2-piperidinona, **54**



En un matràs Schlenk de 100 ml, sota atmosfera de nitrogen i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 2.89 g (6.81 mmol) d'una mescla diastereoisomèrica (16:1) de l'aminol **76** en 36 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre. La solució es refreda fins a 0 °C amb un bany d'aigua/gel. Tot seguit, s'hi addicionen 493 mg (4.03 mmol) de DMAP, 1.67 ml (17.7 mmol) d' $\text{Ac}_2\text{O}$  i 2.5 ml (17.7 mmol) de  $\text{Et}_3\text{N}$  anhidre. Es retira el bany d'aigua/gel i la mescla resultant s'agita durant 14 hores a temperatura ambient. Transcorregut aquest temps, s'addicionen 24 ml de  $\text{NaHCO}_3$  saturat i 24 ml d'aigua. Es fan extraccions amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Es combinen les fases orgàniques i s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda per tal d'obtenir un oli groguenc, corresponent a l'intermedi acetilat **77**. Aquest es dissol en 36 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre i, aquesta solució,

es porta a  $-78^{\circ}\text{C}$  amb un bany d'acetona. S'addicionen 2.4 ml (13.6 mmol) de metilal·liltrimetilsilà, **56**, i, seguidament, s'addicionen gota a gota, 1.85 ml (10.2 mmol) de TMSOTf. La solució s'agita a aquesta temperatura durant 3 hores i 30 minuts. Un cop passat aquest temps, s'addicionen 24 ml de  $\text{NaHCO}_3$  saturat i es deixa que la solució assoleixi la temperatura ambient i, posteriorment, s'afegeixen 24 ml d'aigua. S'extreu la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i s'asseca la fase orgànica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda tot obtenint un residu oliós. Aquest es purifica mitjançant una columna de gel de sílice (gradient d'elució: 7:3 a 1:1, hexà:Et<sub>2</sub>O) per obtenir 3.05 g (6.61 mmol, 97%) d'un oli groc corresponent a la metilal·lilamida **54** amb una relació diastereoisomèrica de 10:1.

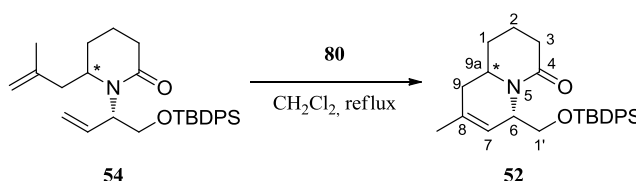
**R<sub>f</sub>** = 0.67 (3:1 Et<sub>2</sub>O:hexà en alumina)

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **diastereoisòmer majoritari** δ 7.66 (m, 4H: 4H<sub>Ph</sub>), 7.49 – 7.31 (m, 6H: 6H<sub>Ph</sub>), 6.20 (ddd, *J* = 17.3 Hz, 10.6 Hz, 6.8 Hz, 1H: H<sub>2'</sub>), 5.15 – 4.99 (m, 2H: 2H<sub>3'</sub>), 4.82 (sa, 1H: H<sub>3'''</sub>), 4.72 (sa, 1H: H<sub>3'''</sub>), 4.38 – 4.24 (m, 1H: H<sub>1'</sub>), 3.95 – 3.76 (m, 2H: H<sub>1''</sub>), 3.69 – 3.51 (m, 1H: H<sub>6</sub>), 2.49 – 2.13 (m, 4H: 2H<sub>3</sub>, 2H<sub>5</sub>), 1.88 – 1.72 (m, 2H: 2H<sub>4</sub>), 1.70 (s, 3H: 3H<sub>Me</sub>), 1.06 (s, 9H: 9H<sub>tBu</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **senyals significatius de l'isòmer minoritari** δ 6.15 – 6.02 (m, 1H; H<sub>2'</sub>), 4.04 (dd, *J* = 15.5 Hz, 6.3 Hz, 2H; H<sub>1''</sub>).

## 5.7. PRIMERA REACCIÓ DE METÀTESI DE TANCAMENT D'ANEL·L

### 5.7.1. Obtenció de (6S)-6-[(*tert*-butildifenilsililoxi)metil]-8-metil-1,2,3,6,9,9a-hexahidro-4*H*-4-quinolizinona, 52



En un matràs Schlenk de 500 ml, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen es dissolen 1.148 g (2.49 mmol) d'una mescla diastereoisomèrica (10:1) del lactam **54** en 280 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidre, prèviament desgasat. Seguidament

s'addicionen 97.5 mg (0.12 mmol) del catalitzador de Grubbs de segona generació, **80**, i la mescla de reacció s'escalfa a reflux durant 24 hores. Passat aquest temps, es retira el reflux i es deixa que la solució arribi a temperatura ambient. Es filtra a través de sílice, utilitzant Et<sub>2</sub>O com a eluent i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda. D'aquesta manera s'obté el cru de la reacció en forma d'oli marró, el qual es purifica mitjançant una cromatografia en columna de gel de sílice (gradient d'elució: 7:3 a 1:1, hexà:Et<sub>2</sub>O), obtenint així, 1.05 g (2.42 mmol, 98%) del bicicle **52**, amb una relació diastereoisomèrica de 18:1, en forma d'oli groc.

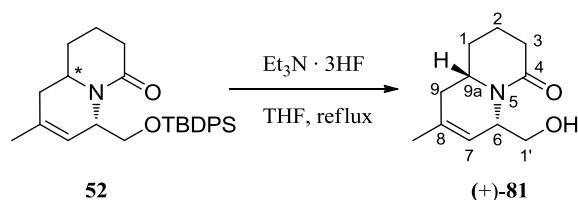
$R_f = 0.56$  (3:1, Et<sub>2</sub>O: hexà en alumina)

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **diastereoisòmer majoritari**  $\delta$  7.69 – 7.60 (m, 4H: 4H<sub>Ph</sub>), 7.42 – 7.30 (m, 6H: 6H<sub>Ph</sub>), 5.69 – 5.56 (m, 1H: H<sub>7</sub>), 4.67 – 4.54 (m, 1H: H<sub>6</sub>), 3.94 (dd,  $J = 9.4$  Hz, 5.2 Hz, 1H: H<sub>1'</sub>), 3.79 (dd,  $J = 9.4$  Hz, 2.9 Hz, 1H: H<sub>1'</sub>), 3.33 (tt,  $J = 11.3$  Hz, 2.9 Hz, 1H: H<sub>9a</sub>), 2.46 – 2.34 (m, 2H: 2H<sub>3</sub>), 2.32 – 2.17 (m, 1H: H<sub>9</sub>), 1.90 (m, 2H: 2H<sub>1</sub>), 1.83 (s, 3H: 3H<sub>Me</sub>), 1.72 (ddd,  $J = 11.6$  Hz, 5.5 Hz, 3.5 Hz, 2H: 2H<sub>2</sub>), 1.59 – 1.40 (m, 1H: H<sub>9</sub>), 1.05 (s, 9H: 9H<sub>tBu</sub>).

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **senyals significatius de l'isòmer minoritari**  $\delta$  5.39 (sa, 1H: H<sub>7</sub>), 5.04 (sa, 1H: H<sub>6</sub>).

## 5.8. DESPROTECCIÓ DEL GRUP HIDROXIL

### 5.81. Obtenció de (6*S*,9*aS*)-6-(hidroximetil)-8-metil-1,2,3,6,9,9*a*-hexahidro-4*H*-4-quinolizinona, **81**



En un matràs Schlenk de 50 ml, sota atmosfera de nitrogen i proveït d'agitació magnètica es prepara una dissolució de 1.03 g (2.37 mmol) d'una mescla diastereoisomèrica (18:1) del bicicle **52** en 30.4 ml de THF anhidre. A continuació s'addicionen 2.3 ml (14.2 mmol) de Et<sub>3</sub>N·3HF i s'escalfa a reflux durant tota la nit. Un

cop acabat el reflux s'addicionen 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i es deixa que la solució assoleixi la temperatura ambient. Seguidament s'addiciona  $\text{NaHCO}_3$  saturat i es fan extraccions de la fase orgànica amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , aquesta s'asseca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda, observant la formació d'un sòlid blanquinós. Aquest es purifica mitjançant una cromatografia en columna de gel de sílice (gradient d'elució: 1:5 hexà:AcOEt a 100% AcOEt) per donar 434 mg (2.22 mmol, 94%) de l'alcohol **81** en forma de sòlid blanquinós.

$R_f = 0.19$  (100% AcOEt)

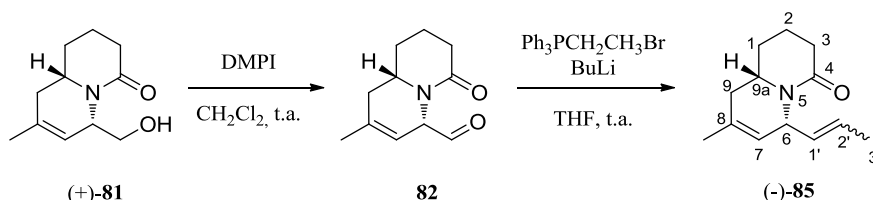
$[\alpha]_D^{20} = +33.5$  ( $c=0.01$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )

$^1\text{H-RMN}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.49 – 5.38 (m, 1H:  $\text{H}_7$ ), 4.66 – 4.53 (m, 1H:  $\text{H}_6$ ), 4.27 (sa, 1H:  $\text{H}_{\text{OH}}$ ), 3.73 (dd,  $J = 11.5$  Hz, 2.5 Hz, 1H:  $\text{H}_{1'}$ ), 3.49 (dd,  $J = 11.5$  Hz, 6.5 Hz, 1H:  $\text{H}_1$ ), 3.37 (tt,  $J = 11.3$  Hz, 3.0 Hz, 1H:  $\text{H}_{9a}$ ), 2.52 (dd,  $J = 8.3$  Hz, 5.3 Hz, 2H:  $2\text{H}_3$ ), 2.28 – 2.11 (m, 1H:  $\text{H}_9$ ), 1.99 – 1.83 (m, 3H:  $2\text{H}_1$ ,  $\text{H}_9$ ), 1.84 – 1.75 (m, 4H:  $3\text{H}_{\text{Me}}$ ,  $\text{H}_2$ ), 1.66 – 1.54 (m, 3H:  $\text{H}_2$ ,  $2\text{H}_4$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.4 ( $\text{C}_4$ ), 135.61 ( $\text{C}_8$ ), 120.0 ( $\text{C}_7$ ), 68.1 ( $\text{C}_{1'}$ ), 57.2 ( $\text{C}_6$ ), 55.7 ( $\text{C}_{9a}$ ), 36.5 ( $\text{C}_1$ ), 32.7 ( $\text{C}_9$ ), 30.6 ( $\text{C}_3$ ), 23.1 ( $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 20.1 ( $\text{C}_2$ ).

## 5.9. OXIDACIÓ DE DESS-MARTIN I REACCIÓ DE WITTIG

### 5.9.1. Obtenció de (6*R*,9*aS*)-8-metil-6-[1-propenil]-1,2,3,6,9,9*a*-hexahidro-4*H*-4-quinolizinona, **85**



En un matràs Schlenk de 100 ml, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen es dissolen 655 mg (3.36 mmol) del bicicle **81** en 61 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre.

Seguidament s'addicionen 8.4 ml (4.03 mmol) del reactiu de Dess-Martin i s'agita a temperatura ambient durant 2 hores. Passat aquest temps, s'afegeixen 30 ml d'una solució de  $\text{NaHCO}_3$  saturat i  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  i s'agita durant 30 minuts. A continuació es realitzen unes extraccions amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i la fase orgànica s'asseca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint un oli groc, corresponent a l'aldehid **82**, que s'utilitza en la següent etapa sense prèvia purificació.

En un matràs Schlenk de 50 ml, sota atmosfera de nitrogen i proveït d'agitació magnètica, es dissolen 1.5 g (4.03 mmol) de  $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{CH}_3\text{Br}$  en 33 ml de THF anhidre i tot seguit es porta la solució a 0 °C. Un cop assolida aquesta temperatura s'afegeixen 2.5 ml (4.03 mmol) de BuLi.

Per altra banda, en un altre matràs Schlenk de 250 ml, també proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissol l'oli obtingut anteriorment corresponent a l'aldehid **82** en 61 ml de THF anhidre. Tot seguit s'addiciona la primera dissolució sobre la dissolució de l'aldehid **82** i s'agita durant tota la nit a temperatura ambient. Un cop finalitzada la reacció s'afegeix  $\text{Et}_2\text{O}$  i precipita l'òxid de trifenilfosfina. Aquest es filtra a través de celite® i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda obtenint, així, el cru de la reacció en forma d'oli groc, que es purifica mitjançant una cromatografia en columna de gel de sílice (gradient d'elució, 7:3 a 1:1 hexà: $\text{Et}_2\text{O}$ ) per obtenir 530 mg (2.58 mmol, 77%) del lactam **85** en forma d'oli groc i una relació *E/Z* d'1:7 aproximadament.

$R_f = 0.50$  (100% AcOEt)

$[\alpha]_D^{20} = -72.1$  ( $c = 2.14$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

IR (ATR): 3458, 3015, 2916, 2854, 1643  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **diastereoisòmer majoritari (E)**  $\delta$  5.37 – 5.26 (m, 1H:  $\text{H}_2$ ), 5.26 – 5.21 (m, 1H:  $\text{H}_7$ ), 5.04 – 4.94 (m, 1H:  $\text{H}_6$ ), 4.94 – 4.84 (m, 1H:  $\text{H}_1$ ), , 3.25 (q,  $J = 9.7, 8.5$  Hz, 1H:  $\text{H}_{9a}$ ), 2.40 – 2.25 (m, 2H:  $\text{H}_3$ ), 2.10 – 1.96 (m, 1H:  $\text{H}_1$ ), 1.92 – 1.72 (m, 3H:  $\text{H}_1, \text{H}_9, \text{H}_2$ ), 1.72 – 1.55 (m, 6H:  $3\text{H}_3, \text{H}_{\text{Me}}$ ), 1.55 – 1.37 (m, 2H:  $\text{H}_9, \text{H}_2$ ).

$^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **senyals significatius de l'isòmer minoritari (Z)**  $\delta$  5.47 – 5.37 (m, 1H:  $\text{H}_2$ ), 4.79 – 4.71 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1H:  $\text{H}_1$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **diastereoisòmer majoritari (E)**  $\delta$  170.3 ( $\text{C}_{4\text{E}}$ ), 132.2 ( $\text{C}_8$ ), 131.3 ( $\text{C}_{1'}$ ), 122.7 ( $\text{C}_{2'}$ ), 121.2 ( $\text{C}_7$ ), 54.7 ( $\text{C}_{9\text{a}}$ ), 50.5 ( $\text{C}_6$ ), 36.8 ( $\text{C}_1$ ), 32.9 ( $\text{C}_3$ ), 31.1 ( $\text{C}_9$ ), 22.9 ( $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 20.5 ( $\text{C}_2$ ), 12.7 ( $\text{C}_3$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **senyals de l'isòmer minoritari (Z)**  $\delta$  170.2 ( $\text{C}_4$ ), 133.2 ( $\text{C}_8$ ), 130.9 ( $\text{C}_{1'}$ ), 124.3 ( $\text{C}_{2'}$ ), 122.1 ( $\text{C}_7$ ), 54.9 ( $\text{C}_{9\text{a}}$ ), 53.8 ( $\text{C}_6$ ), 36.4 ( $\text{C}_1$ ), 32.7 ( $\text{C}_3$ ), 31.0 ( $\text{C}_9$ ), 22.8 ( $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 20.5 ( $\text{C}_2$ ), 17.5 ( $\text{C}_{3'}$ ).

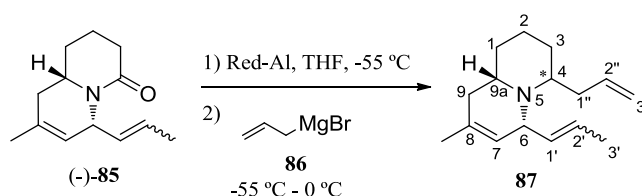
#### HRMS:

Calculat per  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$ : 228.1359 ( $\text{MNa}^+$ )

Experimental: 228.1363 ( $\text{MNa}^+$ )

### 5.10. REDUCCIÓ DEL LACTAM 85 I SEGONA AL·LILACIÓ

#### 5.10.1. Obtenció de (4*R*/*S*,6*R*,9*aS*)-4-al·lil-8-metil-6-[1-propenil]-1,3,4,6,9,9a-hexahidro-2*H*-quinolizina, 87



En un matràs Schlenk de 25 ml, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen, es dissolen 158 mg (0.77 mmol) de la barreja *Z/E* (1:7) del lactam **85** en 11 ml de THF anhidre. Aquesta dissolució es porta a  $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$  amb un bany d'acetona i tot seguit s'addicionen 0.23 ml (0.77 mmol) de Red-Al. Es deixa agitar la mescla de reacció durant 3 hores a la mateixa temperatura. Passat aquest temps, s'afegeixen 7.7 ml (7.7 mmol) de bromur d'al·lilmagnesi, **86**, a la mescla de reacció, i aquesta es porta a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La solució s'agita durant 3 hores a aquesta temperatura. Transcorregut aquest temps, s'afegeix  $\text{NaHCO}_3$  saturat i, a continuació, es realitzen unes extraccions de la fase aquosa amb  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Es combinen les fases orgàniques i aquestes s'assequen sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidre. S'evapora el dissolvent a pressió reduïda tot obtenint el cru de la reacció en forma d'oli groc. Aquest es purifica mitjançant una cromatografia en columna de gel de sílice (gradient d'elució, 100% a 7:3 hexà:AcOEt i 3 gotes de  $\text{Et}_3\text{N}$



per cada 10 ml de fase mòbil) per obtenir 138 mg (0.60 mmol, 78%) de l'amina **87**, amb una relació diastereoisomèrica d'1:5, la qual es presenta en forma d'oli groc.

$R_f = 0.56$  (9:1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ : MeOH i 3 gotes de  $\text{Et}_3\text{N}$  per cada 10 ml)

**IR** (ATR): 3074, 3016, 2921, 2854, 1638, 1446  $\text{cm}^{-1}$ .

**$^1\text{H}$ -RMN** (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **diastereoisòmer majoritari**  $\delta$  5.74 – 5.60 (m, 1H:  $\text{H}_{2''}$ ), 5.60 – 5.48 (m, 1H:  $\text{H}_7$ ), 5.32 – 5.21 (m, 1H:  $\text{H}_{1'}$ ), 5.14 – 4.93 (m, 3H:  $\text{H}_{3''}$ ,  $\text{H}_{2'}$ ), 4.13 – 4.01 (m, 1H:  $\text{H}_6$ ), 3.13 – 3.04 (m, 1H:  $\text{H}_4$ ), 2.74 – 2.59 (m, 1H:  $\text{H}_{9a}$ ), 2.42 – 2.13 (m, 2H:  $\text{H}_{1''}$ ), 1.93 – 1.82 (m, 2H:  $\text{H}_{1'}$ ), 1.78 – 1.71 (m, 2H:  $\text{H}_9$ ), 1.70 (dd,  $J = 6.9, 1.7$  Hz, 3H:  $\text{H}_{3'}$ ), 1.64 (d,  $J = 7.4$  Hz, 3H:  $\text{H}_{\text{Me}}$ ), 1.59 – 1.38 (m, 4H:  $2\text{H}_2, 2\text{H}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) **diastereoisòmer majoritari**  $\delta$  137.5 ( $\text{C}_{2''}$ ), 133.8 ( $\text{C}_{1'}$ ), 131.2 ( $\text{C}_8$ ), 124.9 ( $\text{C}_7$ ), 122.8 ( $\text{C}_{2'}$ ), 115.9 ( $\text{C}_{3''}$ ), 54.3 ( $\text{C}_4$ ), 53.6 ( $\text{C}_6$ ), 49.3 ( $\text{C}_{9a}$ ), 39.4 ( $\text{C}_1$ ), 34.8 ( $\text{C}_3$ ), 28.1 ( $\text{C}_9$ ), 26.7 ( $\text{C}_{1''}$ ), 22.8 ( $\text{C}_{\text{Me}}$ ), 18.2 ( $\text{C}_2$ ), 13.4 ( $\text{C}_3$ ).

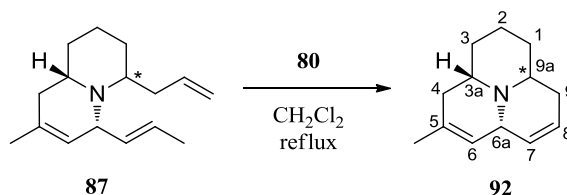
#### HRMS:

Calculat per  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}$ : 232.2060 ( $\text{MH}^+$ )

Experimental: 232.2059 ( $\text{MH}^+$ )

### 5.11. SEGONA REACCIÓ DE METÀTESI DE TANCAMENT D'ANEL·L

#### 5.11.1. Obtenció de (3a*S*,6a*R*,9a*R/S*)-5-metil-1,2,3,3a,4,6a,9,9a-octahidropirido[2,1,6-*de*]quinolizina, **92**



En un matràs Schlenk de 100 ml, proveït d'agitació magnètica i sota atmosfera de nitrogen es dissolen 121 mg (0.53 mmol) de la barreja diastereoisomèrica (1:5) de l'amina **87** en 70 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidre, prèviament desgasat. Seguidament

s'addicionen 44 mg (0.05 mmol) del catalitzador de Grubbs de segona generació, **80**, i la mescla de reacció s'escalfa a reflux durant 14 hores. Passat aquest temps, es retira el reflux i es deixa que la solució arribi a temperatura ambient. Es filtra a través de sílice, utilitzant Et<sub>2</sub>O com a eluent i s'evapora el dissolvent a pressió reduïda de manera que s'obté el cru de la reacció en forma d'oli marró, el qual es purifica mitjançant una cromatografia en columna de gel d'alúmina (gradient d'elució: 100% hexà a 9:1 hexà:AcOEt i 3 gotes de Et<sub>3</sub>N per cada 10 ml de fase mòbil), obtenint així, 86 mg (0.44 mmol, 83%) del compost tricíclic **92**, en forma d'oli groc, amb una relació diastereoisomèrica d'1:4.

**R<sub>f</sub>** = 0.51 (9:1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH i 3 gotes de Et<sub>3</sub>N per cada 10 ml)

**[α]<sup>20</sup><sub>D</sub>** = -52.1 (c = 1.14, CHCl<sub>3</sub>)

**IR:** 2924, 2854, 1735, 1638, 1446, 633 cm<sup>-1</sup>.

**<sup>1</sup>H-RMN** (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **diastereoisòmer majoritari** δ 5.76 – 5.58 (m, 2H: H<sub>8</sub>, H<sub>7</sub>), 5.22 (dt, *J* = 3.1 Hz, 1.6 Hz, 1H: H<sub>6</sub>), 4.08 – 3.94 (m, 1H: H<sub>6a</sub>), 3.36 – 3.22 (m, 1H: H<sub>3a</sub>), 2.76 – 2.57 (m, 1H: H<sub>9a</sub>), 2.51 – 2.26 (m, 2H: 2H<sub>4</sub>), 2.10 – 1.70 (m, 6H: 2H<sub>9</sub>, 2H<sub>1</sub>, H<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>), 1.68 (s, 3H: 3H<sub>Me</sub>), 1.60 – 1.45 (m, 2H: H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-RMN** (63 MHz, CDCl<sub>3</sub>) **diastereoisòmer majoritari** δ 130.6 (C<sub>5</sub>), 128.3 (C<sub>7</sub>), 123.4 (C<sub>6</sub>), 121.4 (C<sub>8</sub>), 56.7 (C<sub>6a</sub>), 53.5 (C<sub>9a</sub>), 42.2 (C<sub>3a</sub>), 34.6 (C<sub>3</sub>), 33.9 (C<sub>1</sub>), 30.0 (C<sub>4</sub>), 27.6 (C<sub>9</sub>), 23.3 (C<sub>Me</sub>), 19.0 (C<sub>2</sub>).

**HRMS:**

Calculat per C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N: 190.1590 (MH<sup>+</sup>)

Experimental: 190.1583 (MH<sup>+</sup>)

## **ANNEX**

# ***Aproximació sintètica a alcaloides azafenalènics***

**Sílvia Alujas Burgos**

**Setembre 2012**

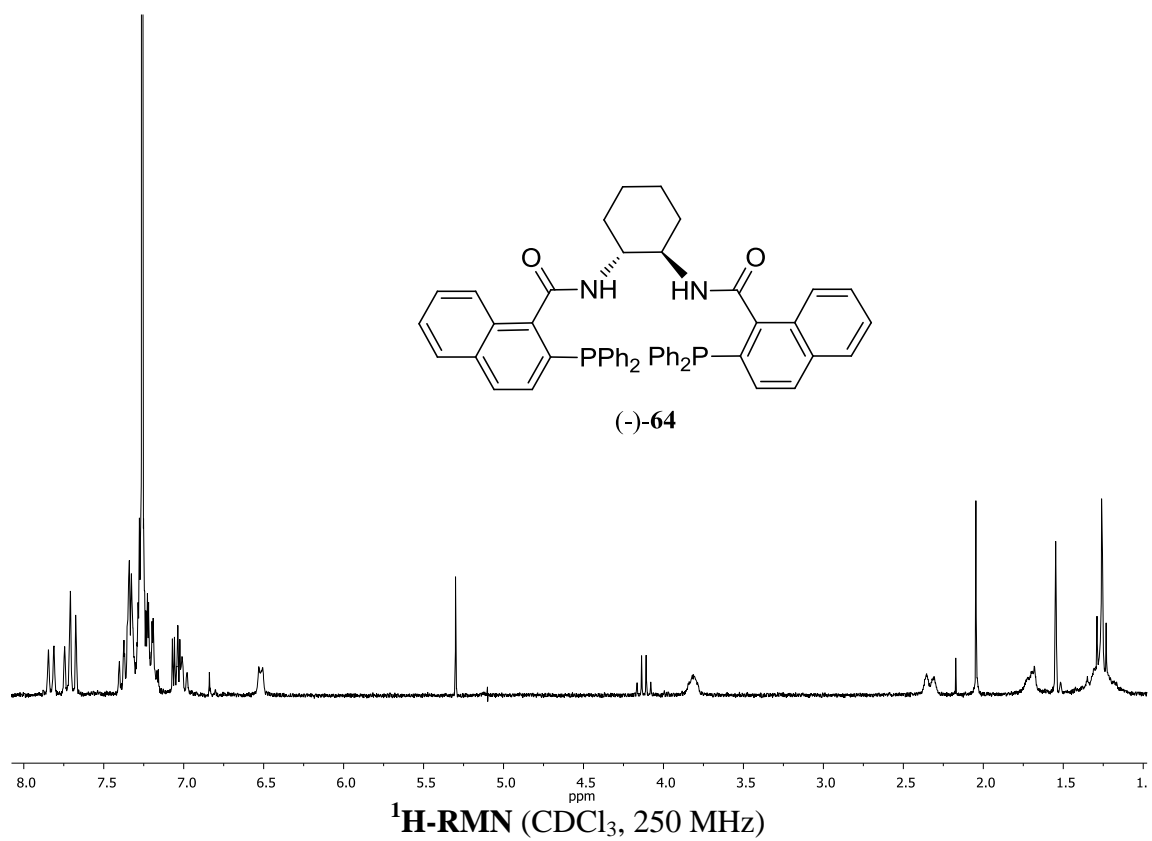
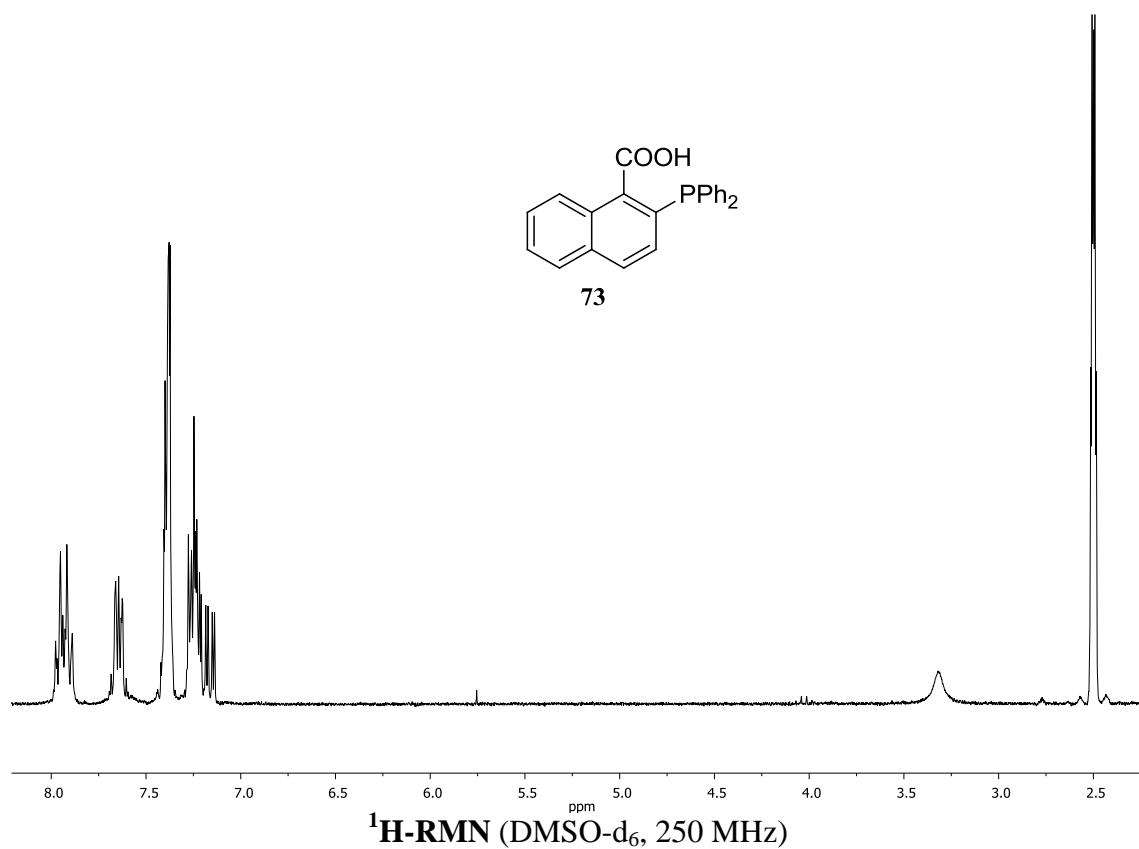


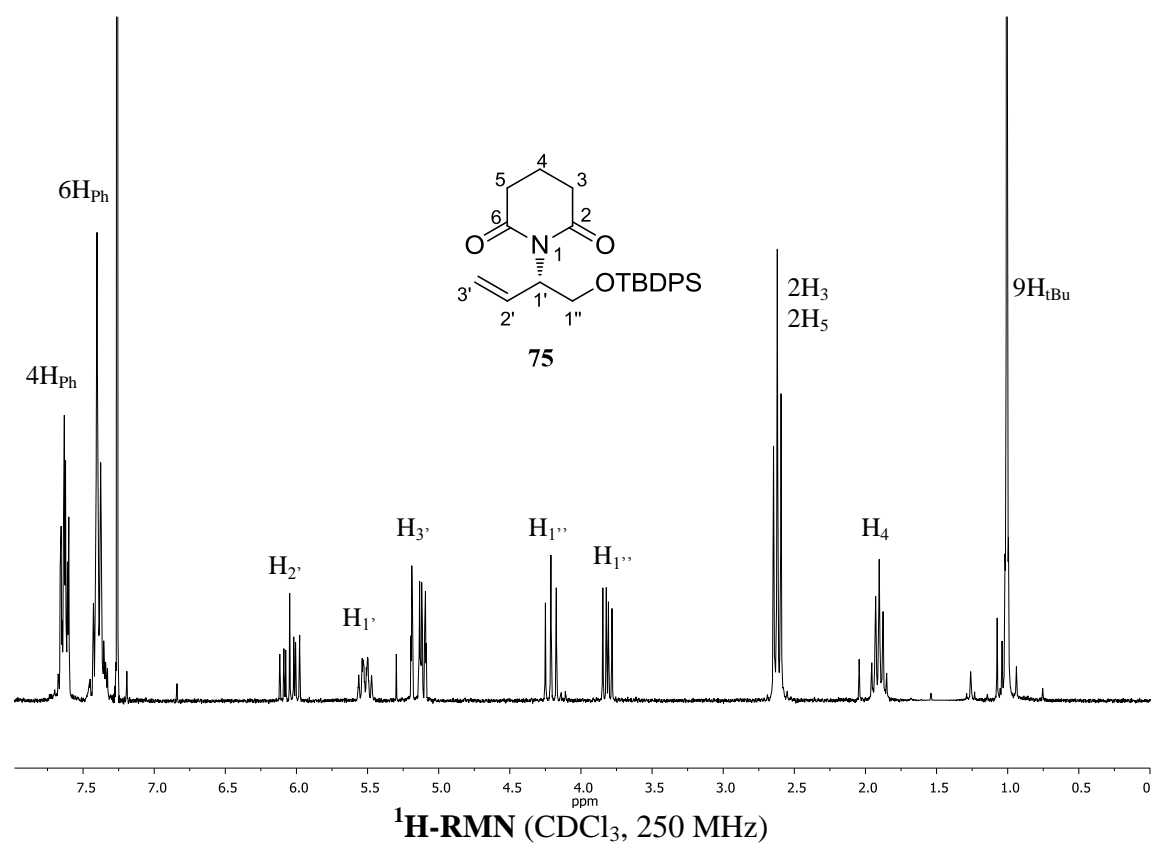
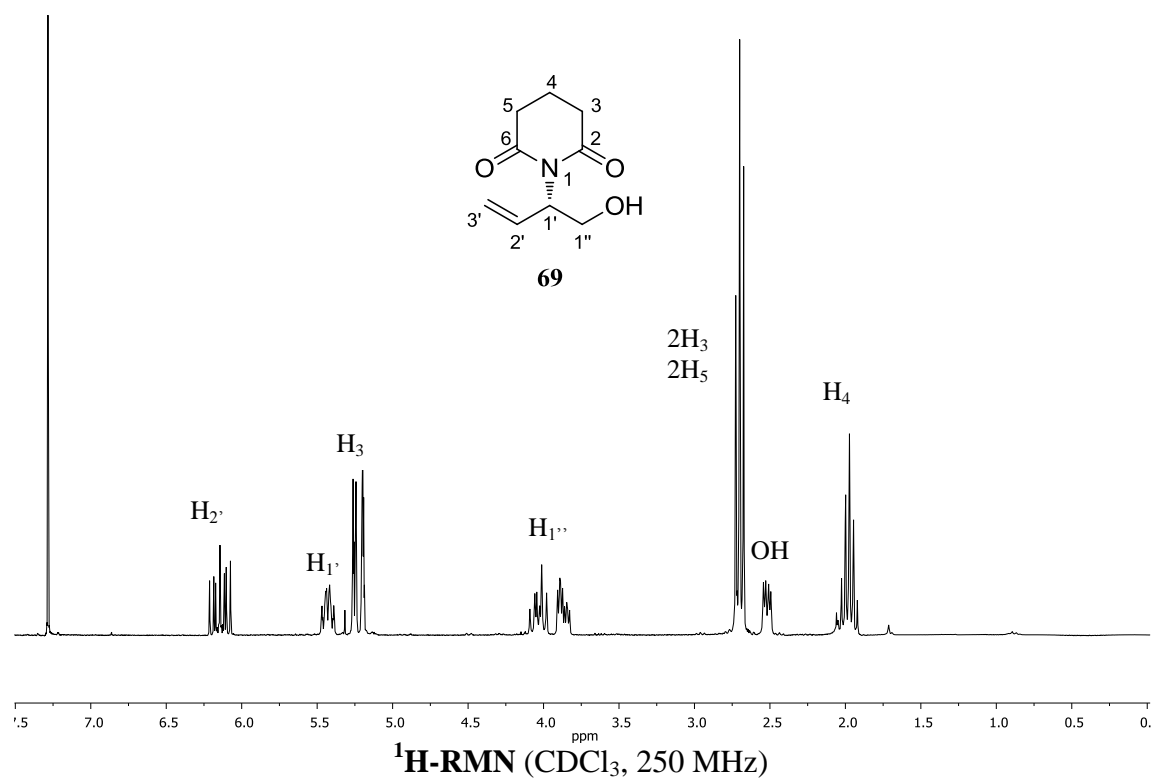
**BIBLIOGRAFIA**

- 1- Badii, M. H.; Abreu, J. L. *International Journal of Good Conscience* **2006**, *1*, 82-89.
- 2- <http://www.biocontrol.entomology.cornell.edu/predators/Rodolia.html> (Consultat: Juny 2012)
- 3- <http://www.coccinellidae.cl/paginasWebChile/PaginasOriginal/controlbiologico.php> (Consultat: Juny 2012)
- 4- Caltagirone, L. E.; Doult, R. L. *Annu. Rev. Entomol.* **1989**, *34*, 1-16.
- 5- Article de revisió: King, A. G.; Meinwald, J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1105-1122.
- 6- Tursch, B.; Daloze, D.; Dupont, M.; Pasteels, J. M.; Tricot, M. C. *Experientia* **1971**, *27*, 1380-1381.
- 7- Karlsson, R.; Losman, D. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 626-627.
- 8- Tursch, B.; Daloze, D.; Pasteels, J. M.; Cravador, A.; Braekman, J. C.; Hootele, C.; Zimmermann, D. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1972**, *81*, 649-650.
- 9- Tursch, B.; Daloze, D.; Braekman, J. C.; Hootele, C.; Cravador, A.; Losman, D.; Karlsson, R. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 409-412.
- 10- a) Pasteels, J. M.; Deroe, C.; Tursch, B.; Braekman, J. C.; Daloze, D.; Hootele, C. J. *Insect Physiol.* **1973**, *19*, 1771-1784. b) Tursch, B.; Daloze, D.; Braekman, J. C.; Hootele, C.; Pasteels, J. M. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 1541-1543.
- 11- Ayer, W.A.; Bennet, M. J.; Browne, L. M.; Purdham, J. T. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 1807-1813.
- 12- Tursch, B.; Daloze, D.; Hootele, C. *Chimia* **1972**, *26*, 74-75.
- 13- Mueller, R.H.; Thompson, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1097-1100.
- 14- Ayer, W.A.; Dawe, R.; Eisner, R.A.; Furuichi, K. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 473-481.
- 15- Ayer, W. A.; Furuichi, K. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 1494-1495.
- 16- Stevens, R. V.; Lee, A. W. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 7032-7035.
- 17- a) Mueller, R.H.; Thompson, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 1991-1994. b) Mueller, R.H.; Thompson, M. E. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1093-1096. c) Mueller, R.H.; Thompson, M. E.; DiPardo, R. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2271-2231.
- 18- Adams, D. R.; Carruthers, W.; Crowley, P. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1261-1263.
- 19- Yue, C.; Nicolay, J. F.; Royer, J.; Husson, H. P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 3139-3148.
- 20- Takahata, H.; Ouchi, H.; Ichinose, M.; Nemoto, H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3459-3462.

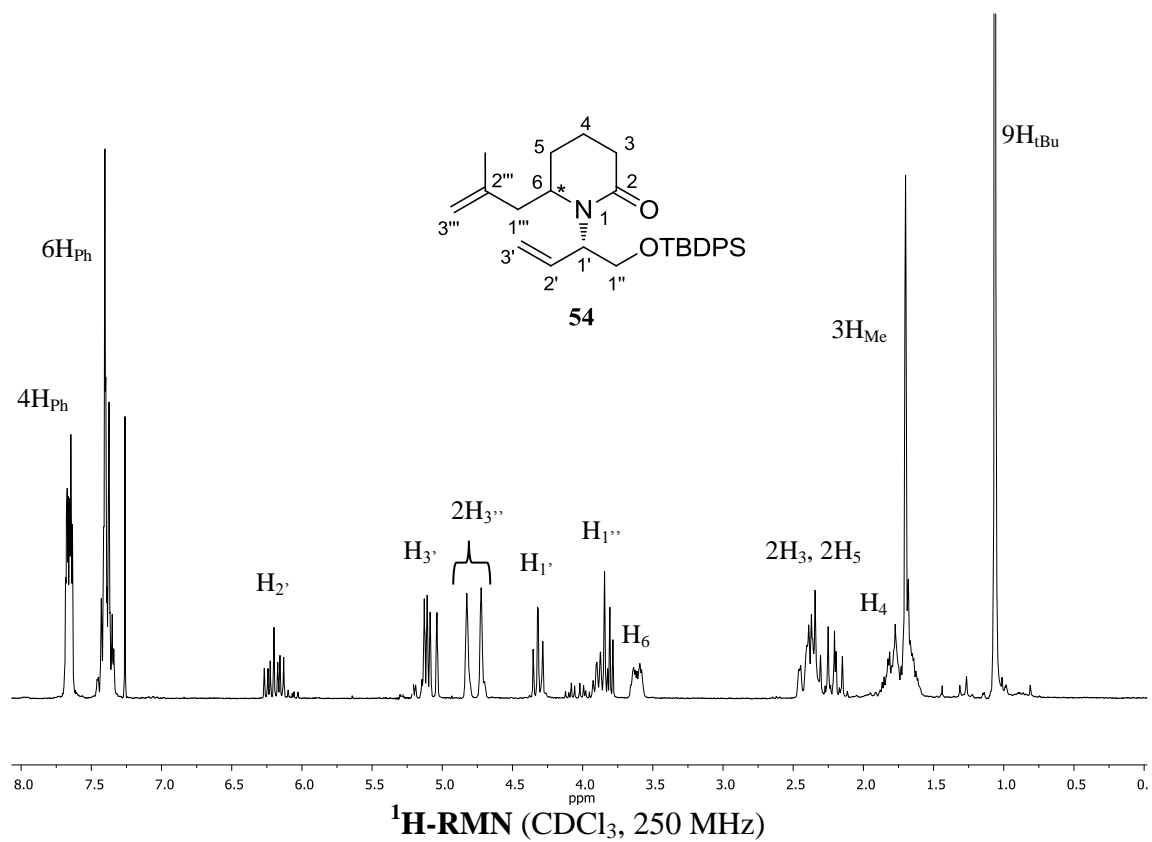
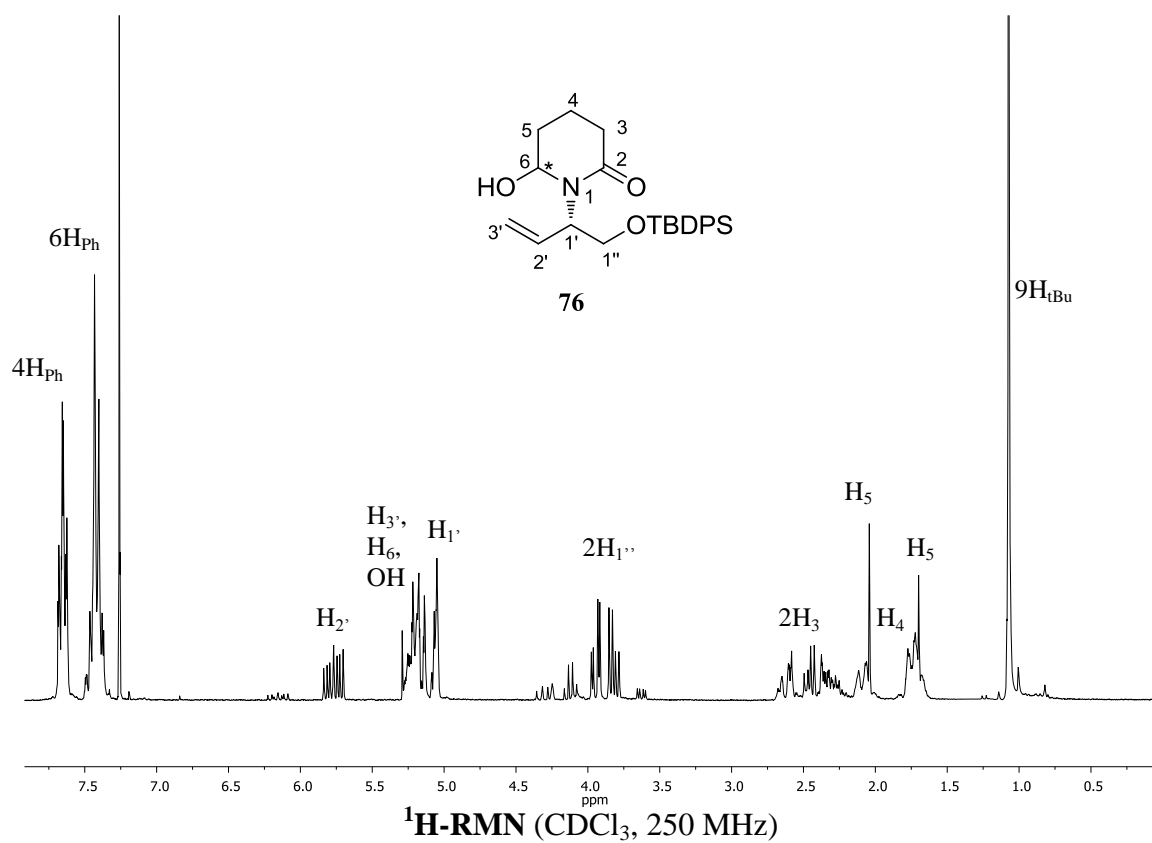
- 21-** Rejzek, M.; Stockman, R. A.; Hughes, D. L. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 73-83.
- 22-** a) Gerasyuto, A. I.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4899-4902. b) Gerasyuto, A. I.; Hsung, R. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2476-2484.
- 23-** Diaz-Gavilan, M.; Galloway, W.; O'Connell, K. M. G.; Hodgkinson, J. T.; Spring, D. R. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 776-778.
- 24-** González-Gálvez, D.; García-García, E.; Alibés, R.; Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6199-6211.
- 25-** a) Trost, B. M.; Bunt, R. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 99-102. b) Trost, B. M.; Bunt, R. C.; Lemoine, R. C.; Calkins, T. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5968-5976. c) Harris, M. C. J.; Jackson, M.; Lennon, I. C.; Ramsden, J. A.; Samuel, H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3187-3191.
- 26-** a) Klitzke, C. F.; Pilli, R.A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5605-5608. b) Girardinà, A.; Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8577-8282. c) Pin, F.; Comesse, S.; Garrigues, B.; Marchalín, S.; Daïch, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1181-1191.
- 27-** Cristina Oliveras González, Màster en Experimentació Química, UAB, **2010**.
- 28-** Bremmer, J. B.; Perkins, D. F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2659-2665.
- 29-** Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Escolano, C.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1919-1928.

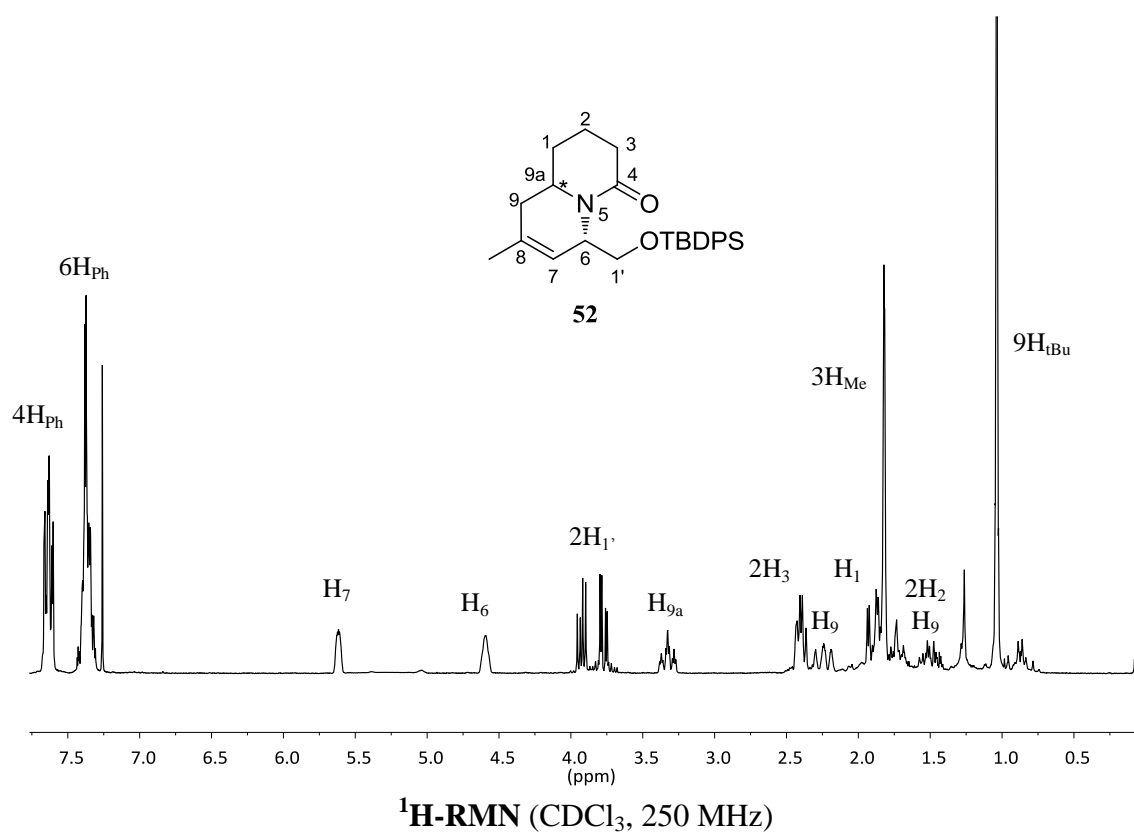
**APÈNDIX D'ESPECTRES**

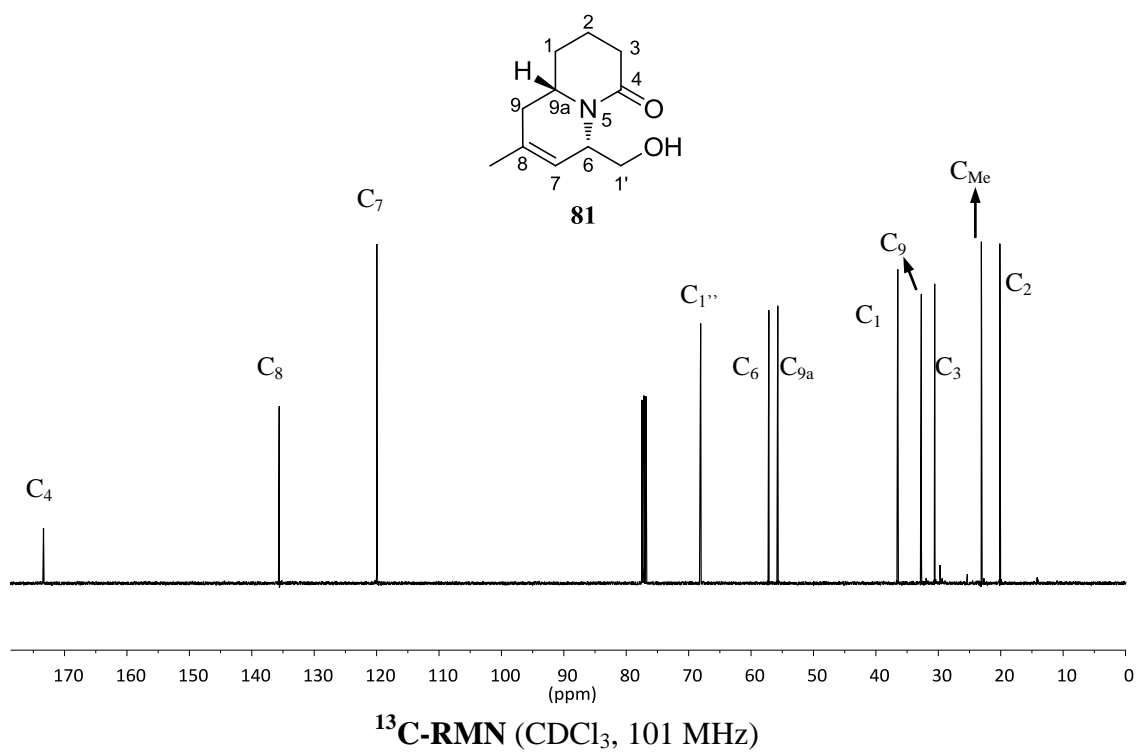
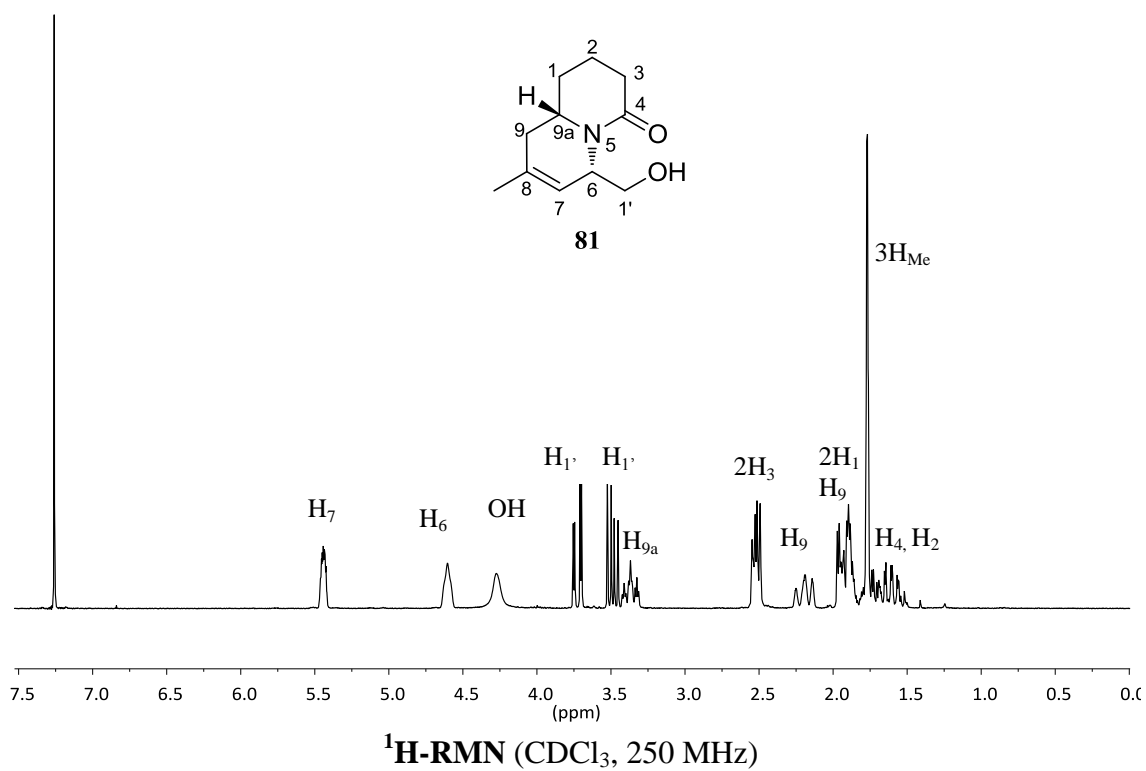


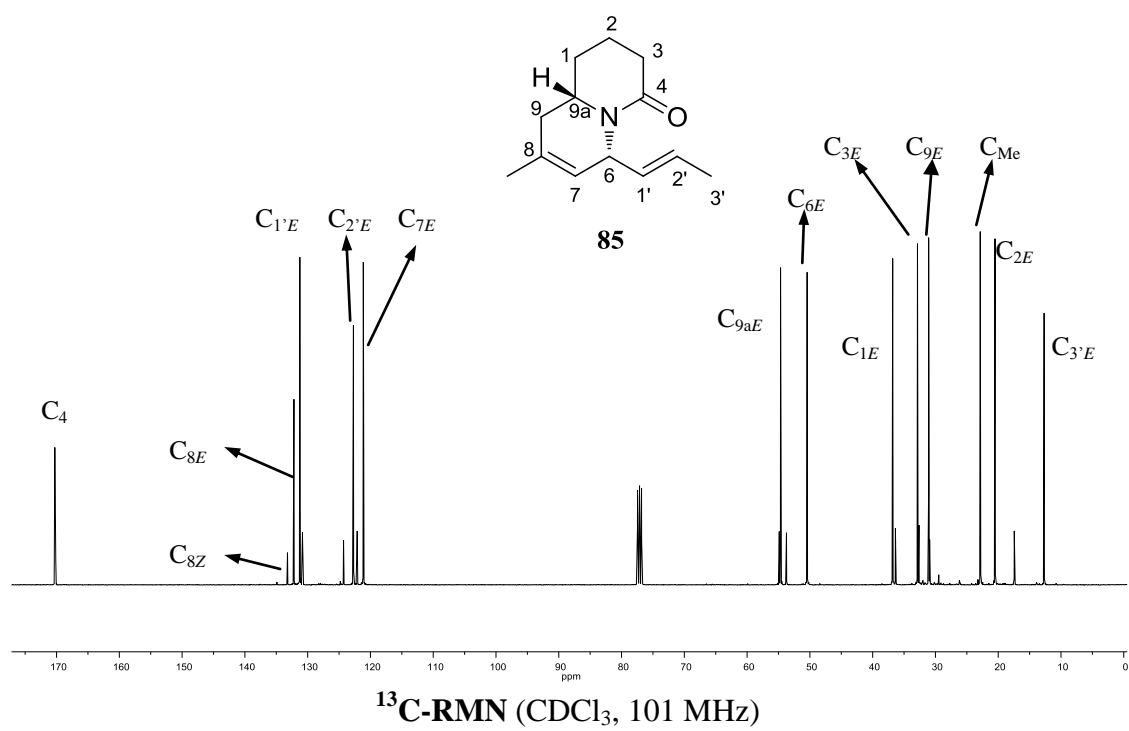
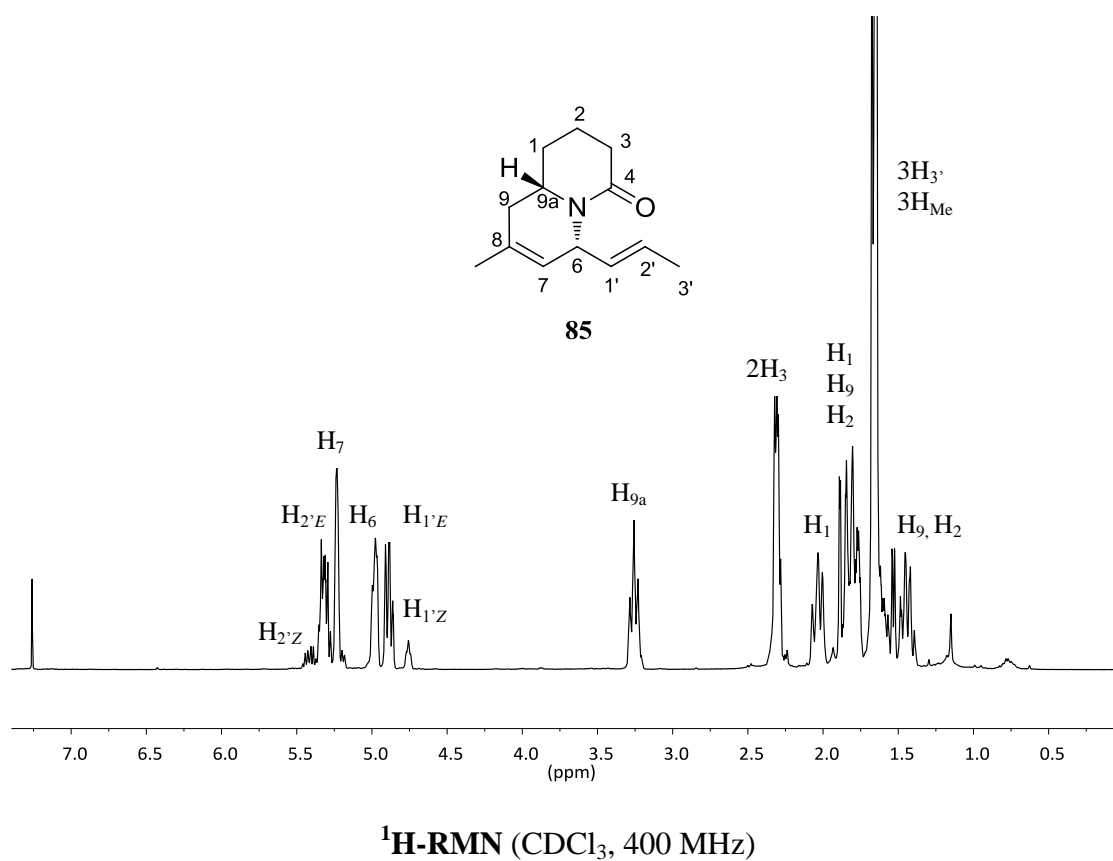


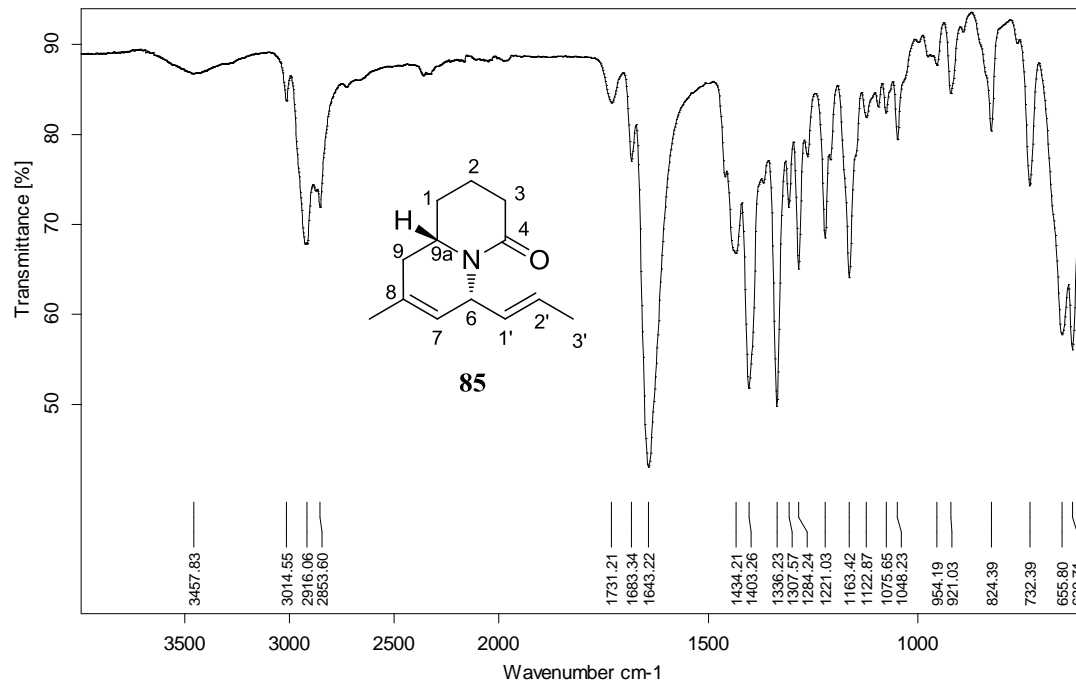
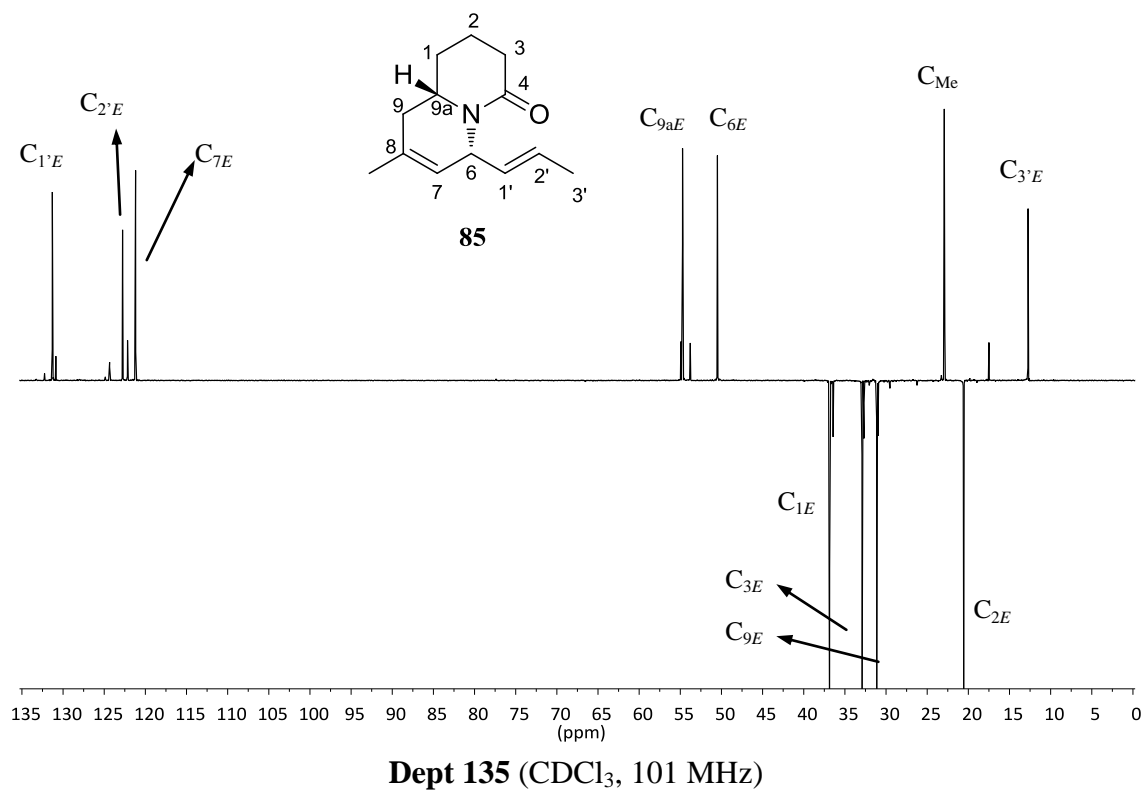




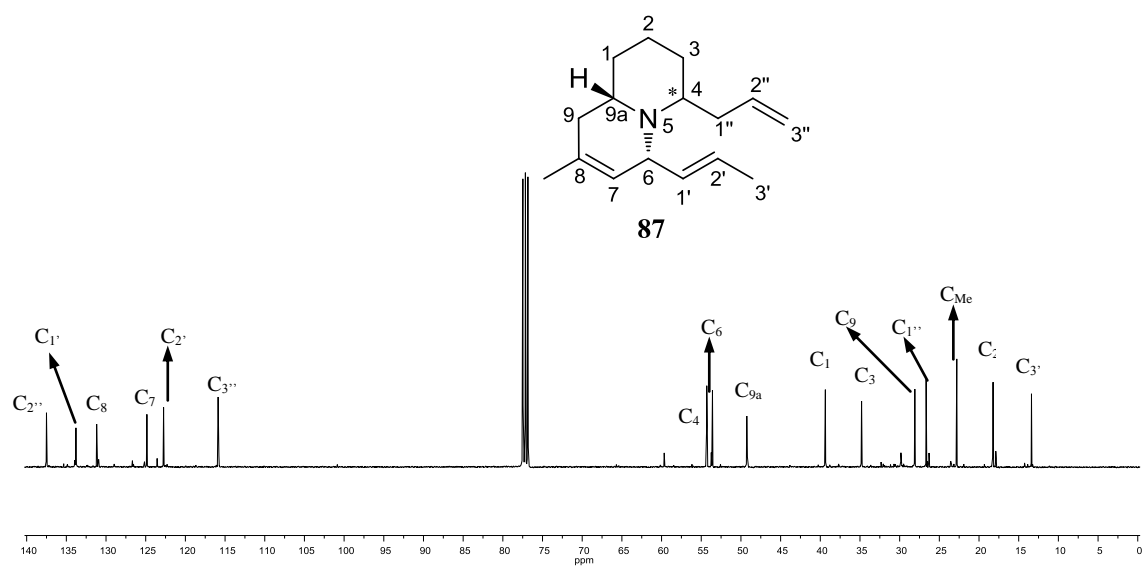
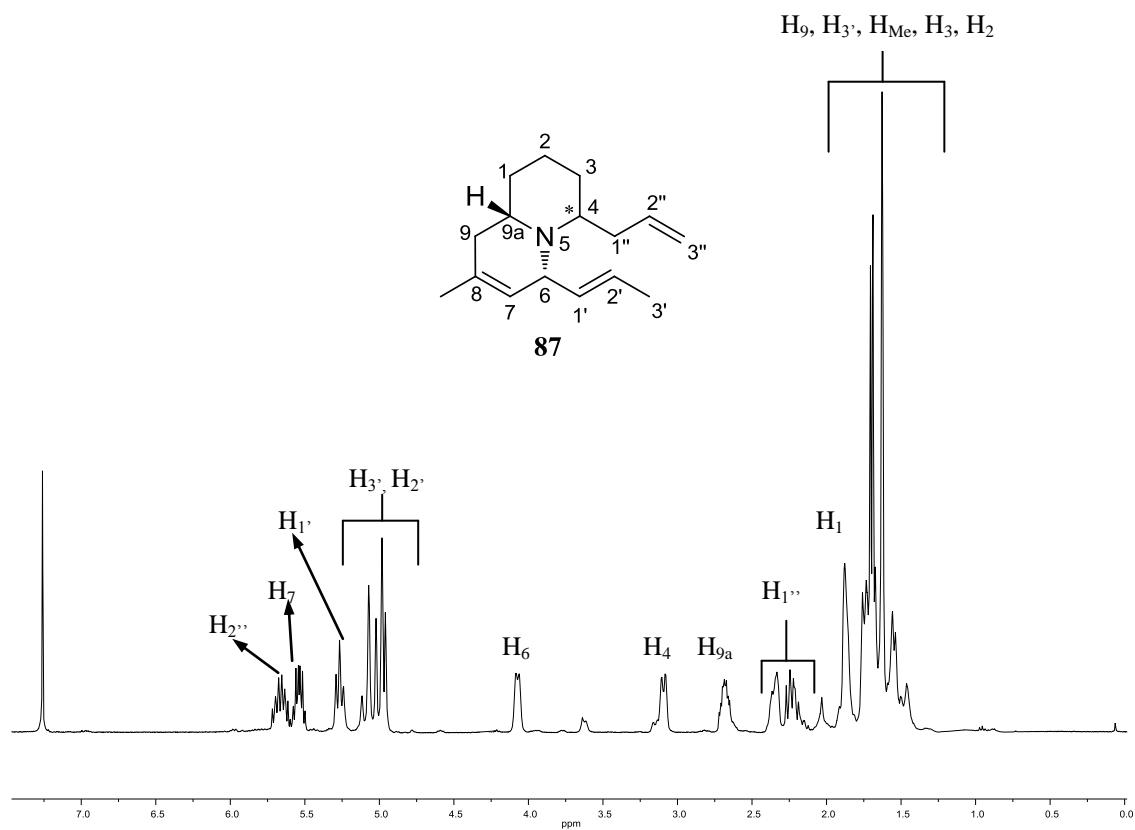


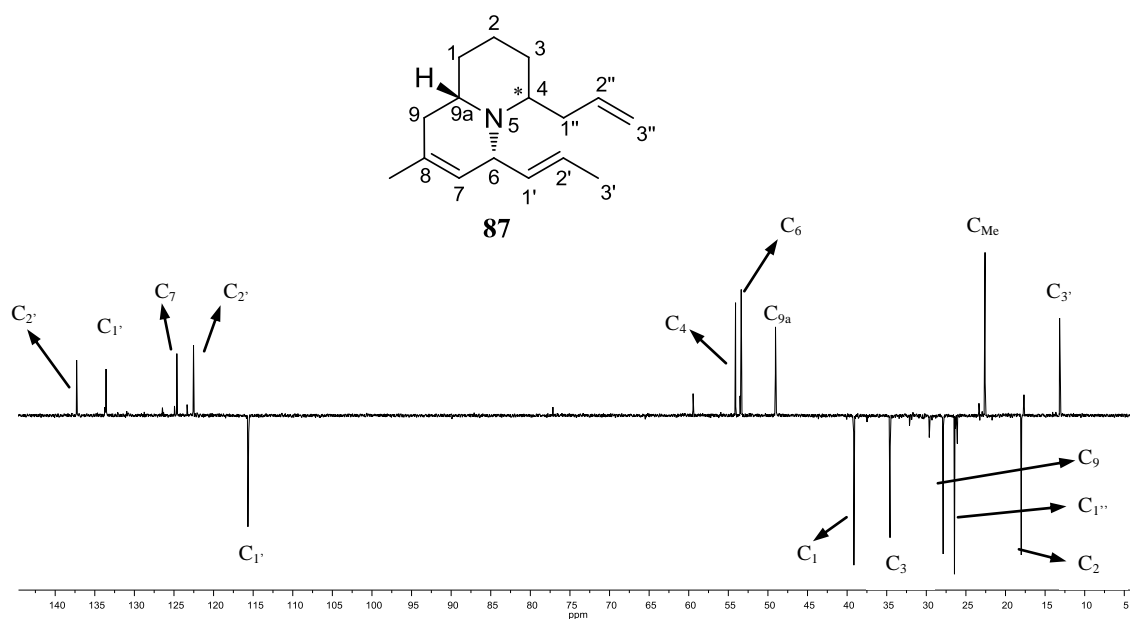




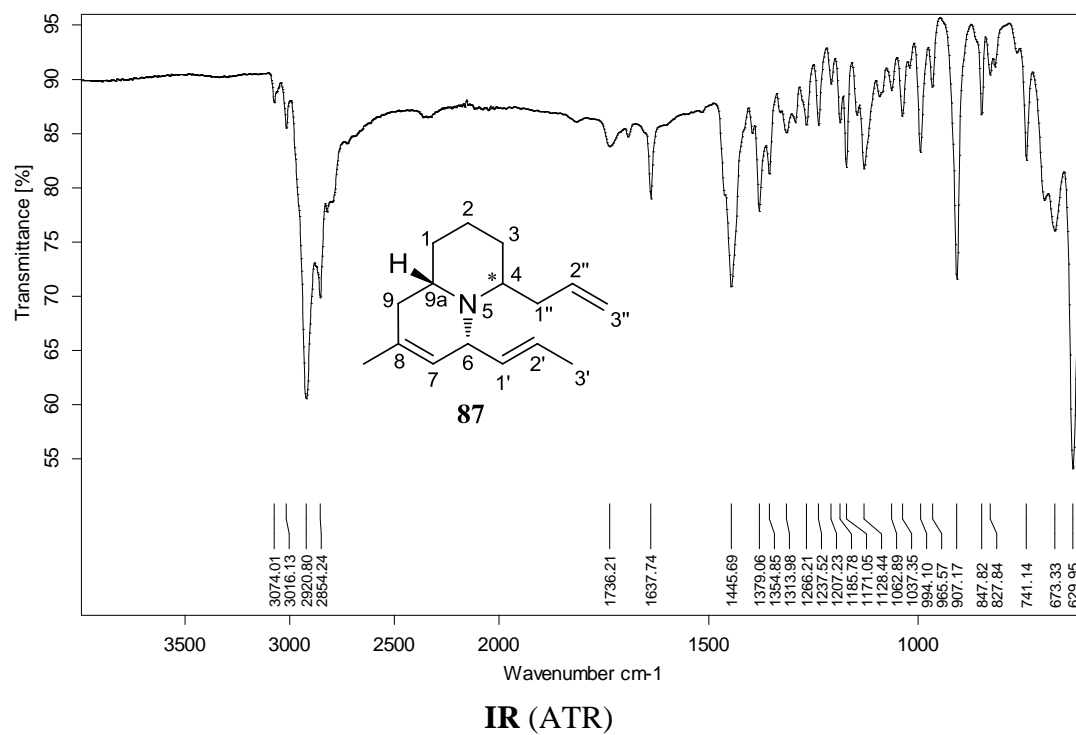


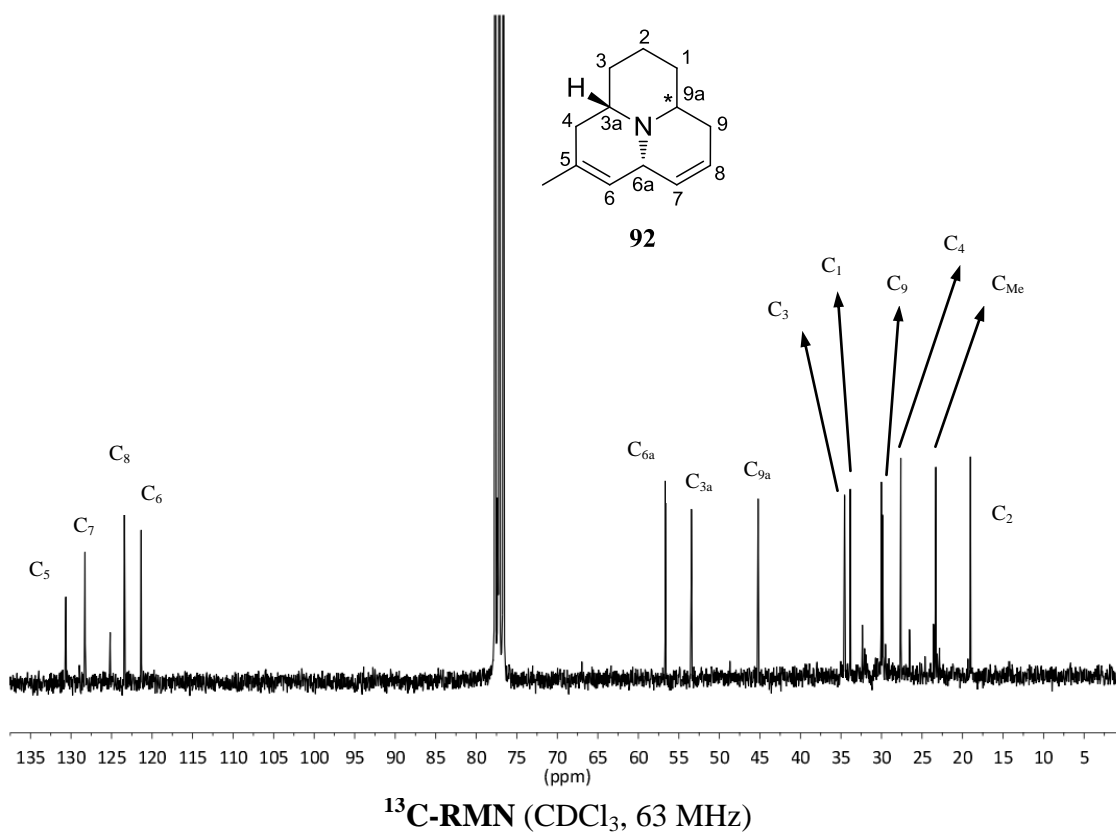
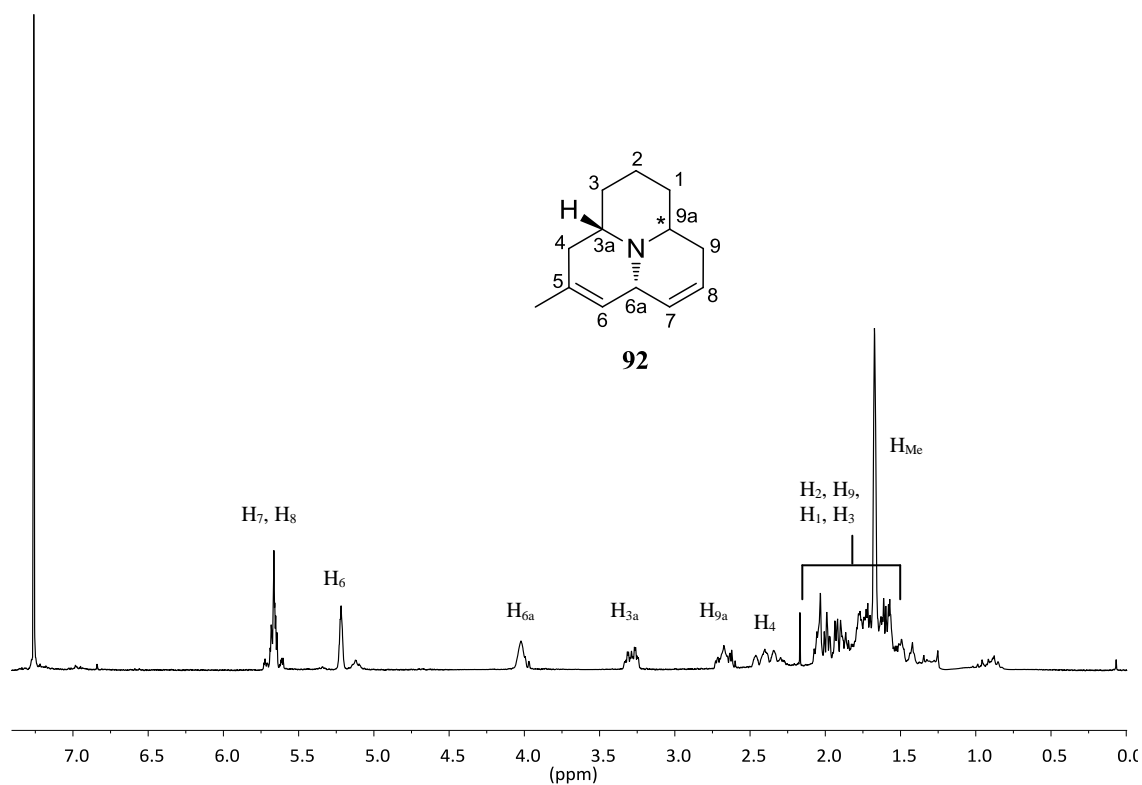
IR (ATR)



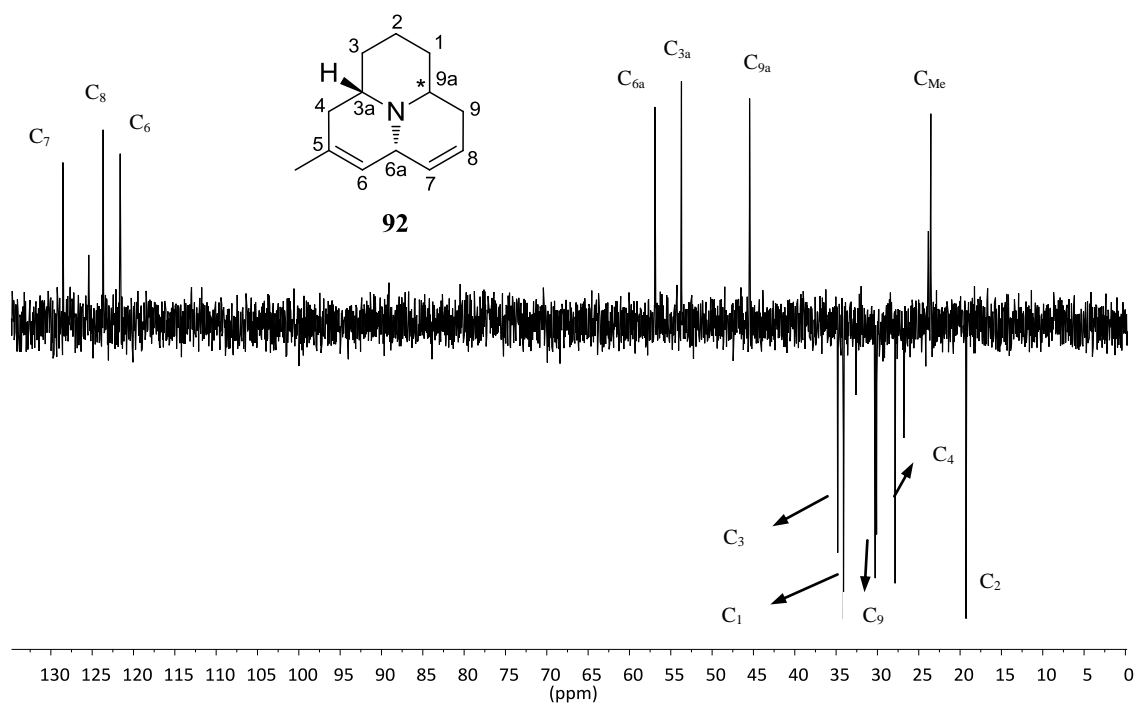


Dept 135 (CDCl<sub>3</sub>, 101 MHz)

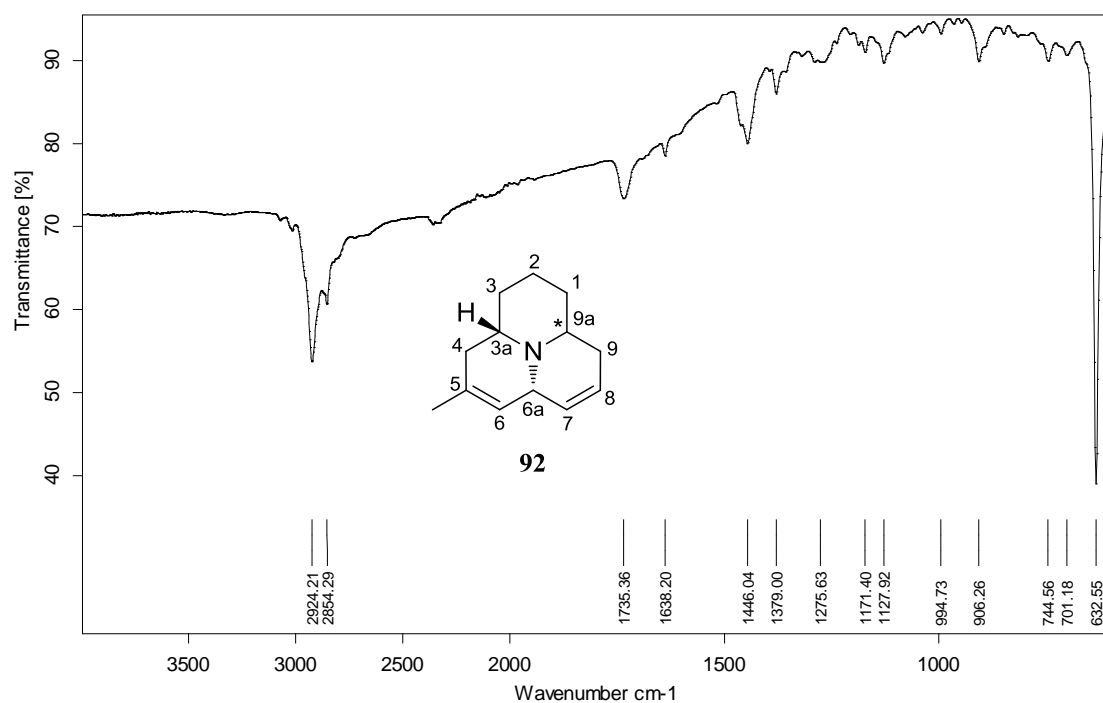








Dept 135 (CDCl<sub>3</sub>, 63 MHz)



IR (ATR)

